Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. H. Straub (†).

Normoblastosen bei Kaninchen durch Schellackinjektionen.

(Untersuchungen von peripherem Blut, Knochenmark, Milz und Leber.)

DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

HANS SCHÄTTE
aus Bad Pyrmont.

19 40

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Dekan: Professor Dr. Stich
Berichterstatter: Dozent Dr. Wolf
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gruber

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 9. 1939

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

INHALTS-VERZEICHNIS

A. Einleitung:

Bisherige Ergebnisse 1

Methodik 2

B. Hauptteil:

1. Versuche über Wirksamkeit der Schellacklösungen . . . 6

2. Versuche über Veränderungen in Knochenmark, Milz und Leber nach Schellackinjektionen 13

3. Versuche zur Feststellung der Bedeutung der Milz bei den Normoblastosen 28

4. Feststellung der Wirksamkeit der Schellacklösung bei einem typhus-anaemischen Tier 34

C. Schluß:

Besprechung der Ergebnisse 35

Schellack als Therapeutikum 37

Zusammenfassung 38

Kurvendarstellung 40

Literatur 51

EINLEITUNG.

Es war festgestellt worden, daß man nach der Injektion von Tusche- oder Schellacklösungen und anderen kolloidalen Lösungen im peripheren Blut von gesunden Versuchstieren kernhaltige rote Blutkörperchen beobachten kann. Nach Naegeli ergeben sich als Ursache für das Erscheinen von Normoblasten im peripheren Blut folgende Möglichkeiten:

1) bei funktioneller Mehrleistung des Knochenmarks,
2) bei Unfähigkeit des Knochenmarks, nicht ausgereifte Blutelemente festzuhalten, oder bei einer noch ungeklärten Tätigkeit des Marks, bei der unreife Zellen ausgeworfen werden,
3) bei toxisch-chemischer Reizung des Marks durch bakterielle Toxine oder Blutgifte,
4) bei Einwirkung bösartiger Tumoren im Knochenmark.

Van Buchem beschrieb eine Erythroblasten-Anämie mit Steatorrhoe. Bisher experimentell erzeugte Tuschenormoblastosen, die von Rösler, Howelt und Bewerly, Lo Cascio und Muller beschrieben wurden, sollen nach Ansicht der Autoren durch Stapelung der Tusche hervorgerufen worden sein. Durch Goldmann wurde erstmalig die gierige Speicherung und Stapelung der Tusche und auch anderer Farbstoffe durch ein Zellsystem von besonderer Funktion hervorgehoben. Aschoff, Goldmann, Lauda und Kiyono nahmen an, daß diese Veränderungen im peripheren Blut und in dem ganzen Zellsystem, das sie als den Zellkomplex des Retikuloendothelialen Stoffwechselapparates bezeichneten, verursacht würden durch eine Blockierung dieses Systems durch den injizierten Stoff. Nach Koyima macht Tusche eine Blockierung im Knochenmark. Rösler nahm an, daß die Veränderungen im Blutbild einerseits von dem Ort und dem Grade der Speicherung und andererseits von der Natur des Speicherungsstoffes abhängig sein würden. Nach van Buchem scheint die Tuschestapelung eine Funktionsstörung im Retikuloendothelialen System zu ergeben, deren Folgen sind:

1) eine gestörte Entkerung der Erythroblasten,
2) eine Störung, wodurch unfertige Normozyten in Zirkulation kommen.

Auch nach Schilling hängt das Erscheinen von Erythroblasten und Jollykörperchen nicht mit erhöhter Knochenfarkfunktion zusammen.

Muller und Becker (Arbeit von Becker erscheint demnächst als Dissertation) untersuchten experimentelle Normoblastosen, die hervorgerufen wurden durch zum Teil hochkonzentrierte Schellacklösungen. Da Becker durch subkutane Injektion einer hochkonzentrierten Schellacklösung keine starken Normoblastosen mit überzeugenden Veränderungen hatte feststellen können, sollte nun durch intravenöse und subkutane Injektion einer schwächer konzentrierten Schellacklösung der Versuch unternommen werden, um weitere Einblicke in die physiologischen Vorgänge der Normoblastosen zu gewinnen, diese Blutkrisen auf ihre morphologischen Erscheinungen im peripheren Blut, im Knochenmark, in Milz und Leber zu untersuchen. Ferner sollte an Hand einer großen Zahl von Tierversuchen ausprobiert werden, gewisse, immer wiederkehrende Gesetzmäßigkeiten nach der Injektion der Lösungen zu erfassen und zu beschreiben.

METHODIK.

Schellack besteht bekanntlich aus Wachs (Ceryl- und Myricylalkohol und deren Estern), Farbstoff (Laccainsäure) und Harz (Resitannolester der Aleuritinsäure, Erythrolaccain und einer resenartigen Substanz). (Nach Tschirsch). Schellack ist unter anderem in Borax löslich und ergibt mit Ruß versetzt unzerstörbare Tinte (Tusche).

Die von anderen Autoren zur Erzeugung von Normoblastosen verwandte Tusche enthält, wie uns von der Firma Günther-Wagner, Hannover, freundlicherweise mitgeteilt wurde, Kienruß in borax-alkalischer Schellacklösung mit einem geringen Phenolzusatz.

Für die Tierexperimente wurden zunächst verschiedene Lösungen hergestellt, die dann einzeln auf ihre Wirksamkeit bei den Tieren geprüft wurden. Um den im Schellack wirksamen Stoff, der die Normoblasten aus dem Knochenmark ins Blut übertreten läßt, zu begrenzen, wurden verschiedene Schellacklösungen filtriert und mit Äther und Alkohol extrahiert. Es wurde immer eine 5%ige Schellacklösung hergestellt, weil bei der Verwendung von konzentrierten Schellacklösungen nicht so starke Wirkungen erzielt worden waren. (Siehe Arbeit von Becker). Zur Herstelung dieser 5%igen Schellacklösung wurden zunächst 3 Gramm Borax in 100 Gramm aqua-dest. aufgelöst. Dieser Boraxlösung wurden 5 Gramm

Schellack zugesetzt (Lacca in tabulis) und das Ganze zweimal ordentlich aufgekocht, weil nur bis 38 Grad erhitzte Lösung unwirksam war. Dann wurde die tiefbraunrote Schellacklösung zur Hälfte durch einfache Filter gelassen. Man erhielt dadurch ein Filtrat und einen Filterrückstand. Dieser Rückstand wurde in einem Gemisch von Alkohol und Äther gelöst. Nachdem diese Lösung eingedampft war, wurde die Substanz nochmal mit Äther und aqua dest. versetzt. Dann wurde der Äther verdampft und der Rückstand in H_2O aufgeschwemmt. Einen anderen Rückstand einer Schellacklösung, die ebenso hergestellt wurde, wurde nur in aqua-dest. aufgeschwemmt. Dann wurde eine dritte 5%ige Schellacklösung hergestellt und mit 50 cm^3 Alkohol und mit 25 cm^3 Äther versetzt, längere Zeit gut durchgeschüttelt und dann wieder filtriert. Der Rückstand dieser Lösung wurde ebenfalls wieder in H_2O aufgeschwemmt. Somit standen verschiedene Lösungen für Versuchszwecke zur Verfügung:

1) Nichtfiltrierte Schellacklösung,
2) filtrierte Schellacklösung,
3) in Äther gelöster und dann in aqua-dest. aufgeschwemmter Rückstand von Lösung Nr. 2,
4) filtrierte Äther-Alkohol-Schellacklösung,
5) in H_2O aufgeschwemmter Rückstand von Lösung Nr. 2,
6) in H_2O aufgeschwemmter Rückstand von Lösung Nr. 4.

Diese Lösungen wurden an gesunden ausgewachsenen Kaninchen auf ihre Wirksamkeit geprüft. Für die Versuche wurden besonders kräftige Tiere ausgewählt. Während der Versuche erhielten die Tiere das übliche Grünfutter, Hafer und Steckrüben und Brot. Einem Teil der Tiere wurden Rippenstückchen reseziert zur Anfertigung von Knochenmarktupfpräparaten. Einigen wurden Leber- und Milzstückchen entnommen zur Herstellung von Leber- und Milztupfpräparaten und von Schnittpräparaten. Die Tiere, die intravenös gespritzt wurden, erhielten die Injektion in die Randvene des Ohres. Da oft Kreislaufkollapse ausgelöst wurden, wohl durch zu schnelles Spritzen, wurde später immer sehr langsam gespritzt, damit sich die Lösungen langsam und gut mit dem ganzen Blut vermischen konnten. Beim Auftreten von Kollapserscheinungen wurde den Tieren 1,0 cm^3 Lobelin und 0,5 cm^3 Coramin subkutan gespritzt. Die Kollapserscheinungen verschwanden bald nach der Injektion. Ein Tier wurde zum Vergleich subkutan gespritzt.

Vor Versuchsbeginn wurde bei jedem Tier der ganze Blutstatus aufgenommen, um den Ausgangswert des zu untersuchenden Tieres zu ermitteln und um den normalen Zustand des Blutes dieses Tieres zu erfassen. Während des Versuchs wurde an jedem 3. Tag

der ganze Blutstatus festgestellt. Im übrigen wurden die Leukozyten (d. h. die Zahl der gesamt-kernhaltigen Blutelemente) täglich gezählt und ein Blutausstrich gemacht, der nach Giemsa gefärbt und dann differenziert wurde. Bei der Zählung der Leukozyten in der Zählkammer nach Zeiß-Thoma kann man die wirklichen Leukozytenwerte nicht erfassen, wenn Normoblasten im gefärbten Blutbild zu finden sind. Man bestimmt bei der Zählung den Wert für sämtliche kernhaltigen Blutelemente. Den wirklichen Leukozytenwert erhält man nach Abzug des Absolutwertes der Normoblasten von dem Wert der gesamtkernhaltigen Elemente pro cmm^3. Also:

G. K. — N. abs. = wirklicher Leukowert, wobei bedeutet G. K. = Gesamt-kernhaltige Blutelemente und N. abs. = Absolutwert der Normoblasten (pro cmm^3),

Den Absolutwert für die Menge der Normoblasten auf 1 cmm^3 Blut berechnet man nach folgender Formel:

$$\text{N. abs.} = \frac{\text{G. K.} \times \text{Normo. rel.}}{100 + \text{Normo. rel.}},$$

Normo. rel. bedeutet der Wert für die Zahl der Normoblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten im Blutausstrich. Nach Ausrechnung der wirklichen Leukozytenwerte können somit eingetretene Veränderungen im Blut der Tiere genau verfolgt werden. Zur leichteren Demonstration der Veränderungen und zum besseren Überblick der Vorgänge im Blut wurden Kurvenbilder angefertigt, die als Anlage beigefügt werden. Diese Kurvendarstellungen sind nicht einheitlich, weil die Normoblastenausschüttung bei den einzelnen Tieren große Unterschiede aufwies. Aus diesem Grunde wurde die Einheit der relativen Normoblastenwerte verschieden gewählt. Die Einheit der absoluten Normoblastenwerte ist gleich der Einheit der Leukozytenwerte. Die Pfeile unter der Horizontalen für die Tagesangaben bezeichnen den jeweiligen Eingriff. Daneben ist die injizierte Menge der Lösung vermerkt.

Folgende Technik wurde für die Rippenresektionen angewandt. Den Tieren wurden entsprechend 1 kg Körpergewicht 0,4 cm^3 einer 1%igen Morphinlösung und 0,02 cm^3 einer ½%igen Atropinlösung subkutan gespritzt. Nach Ablauf einer Stunde wurde nach Lokalanaesthesie mit 1 cm^3 Novocain ein Rippenstückchen im Morphinrausch freigelegt und reseziert. Darauf wurde die Wunde mit Katgut vernäht, mit Mull abgedeckt und dieser mit Mastisol befestigt. Dann wurde das Rippenstückchen mit dem Skalpell gespalten und das Knochenmark freigelegt und dünne Knochenmarktupfpräparate angefertigt, die am folgenden Tage in der üblichen Weise nach

Giemsa gefärbt wurden und dann differenziert wurden nach dem Schema von Schulten (vereinfacht).

Um Milz- und Leberstückchen zu erhalten, wurde folgendes Verfahren angewandt. Die Tiere wurden in Pernoktonnarkose gebracht. Sie erhielten 0,4—0,5 cm^3 Pernokton pro 500 gr Körpergewicht intravenös gespritzt. Nach einem Bauchschnitt von 5 cm längs der Linea alba wurden Leber und Milz hervorgeholt, ein kleines Organstückchen unterbunden und dann das abgebundene Ende reseziert. Mit der Schnittfläche der Organe wurden, nach Abtupfen des flüssigen Blutes mit einem Tupfer, unter leichtem Druck Milz- und Lebertupfpräparate hergestellt. Diese Präparate wurden später nach Giemsa gefärbt. Die resezierten Organteile wurden in 5%ige Formalinlösung eingelegt zur späteren Herstellung von Schnittpräparaten. Nach Peritoneal-, Faszien- und Hautnaht mit Katgut wurde die Wunde sofort nach der Resektion geschlossen und heilte per primam intentionem. Gleich im Anschluß an die sterile Operation wurde den Tieren aus prophylaktischen Gründen 1 cm^3 Coramin subkutan gespritzt.

Um ferner die Bedeutung der Milz für die Normoblastosen zu erkennen, wurde bei einigen Tieren ebenfalls in steriler Operation und Pernoktonnarkose nach dreimaliger Unterbindung der Milz-Arterien und -Venen die Milz total reseziert. Nach einer längeren Wartezeit, in der das Tier sich von dem Eingriff erholen konnte, wurden dann erst die weiteren Untersuchungen in Hinsicht auf das periphere Blut aufgenommen.

Um die Wirksamkeit des Schellacks an einem typhusanaemischen Tier zu erproben, wurde ein Tier intravenös mit Schellack gespritzt.

An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß alle Werte, die bei den Untersuchungen des Knochenmarks und der Milz ermittelt wurden, nicht den Anspruch eines absoluten Wertes haben dürfen, denn, obwohl die meisten Werte durch zweimaliges Zählen oder auch durch Nachzählen einer zweiten Person ermittelt wurden, so sind doch alle Werte, — dies gilt im besonderen für die Knochenmarktupfpräparate—, nur relative Werte, die aber deshalb doch als Vergleichswerte wichtige Schlüsse zuließen.

HAUPTTEIL.

1. VERSUCHE ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER SCHELLACKLÖSUNGEN.

Tier 25.

(Versuch mit unfiltrierter Schellacklösung).

Der Ausgangsblutstatus am 19. 7. 1938 dieses Tieres war für Hämoglobin (Hb.) = 65%, Erythrozyten (Er.) = 5,18, Leukozyten (Leuko) = 3400 und für den differenzierten Blutausstrich: Stabkernige 1, Segmentkernige (pseudoeosinophile) 18, Basophile 2, Lymphozyten 72 und Monozyten 7. Das normale differenzierte Blutbild für Kaninchen ist nach Klineberger folgendermaßen zusammengesetzt: Stabkernige =0, Segmentkernige = 50, Basophile = 1—8, Eosinophile = 1, Lymphozyten = 53, Monozyten = spärlich. Die Werte für den normalen Blutbefund für Hb betragen 77%, für Er 5,2 und für Leuko 8500. Normal ist für Kaninchen eine Anisozytose, meist auch eine Polychromasie der Normozyten. Normoblasten sind selten. Bei Kaninchen haben die „neutrophilen" Segmentkernigen sämtlich pseudoeosinophile Granula.

Dem Tier wurde 1 cm^3 der unfiltrierten Schellacklösung, Lösung Nr. 1, intravenös injiziert. Schon am 21. 7. trat eine kleine Normoblastenkrise auf mit dem Werte von 41 Normoblasten auf 100 Leukozyten, das entspricht einem absoluten Normoblastenwert von rund 1500 auf 1 cmm^3 Blut. Die Normoblasten waren fast alle basophil getüpfelt. Gleichzeitig sank der Hb-Gehalt auf 55%. Außerdem machte sich bei dem Tier nach der ersten Injektion eine schwache Leukozytose mit dem Wert um 10400 bemerkbar. In den folgenden Tagen bewegten sich die relativen Normoblastenwerte, d. h. die ausgezählte Menge Normoblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten zwischen 5 und 10, auch nach einer weiteren intravenösen Injektion von 1 cm^3 unfiltrierter Schellacklösung. Nur stiegen die Er-Werte allmählich bis 6,3 Millionen pro 1 mm^3 Blut an. Am 1. 8. wurde dem Tier die größere Menge von 3,5 cm^3 der unfiltrierten Schellacklösung gespritzt. Am 4. Tag nach der Injektion zeigte das Versuchstier eine sehr deutliche Normoblastenkrise mit einem Spitzenwert von 820 Normoblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten, dies sind umgerechnet auf den absoluten Normoblastenwert 19500. Während dieser Krise fallen die Leukozytenwerte von 6000 bis 1200 und steigen mit dem Abklingen der Krise wieder auf etwa 5000 an. Nach völligem Verschwinden der Normoblasten wird eine Leukozytose von kurzer Dauer mit einem Spitzenwert von 12000 festgestellt. Der Er-Wert fiel während der Krise unter den Ausgangswert zurück, um nach dem Abklingen der

Normoblastenkrise am 11. 8. wieder langsam anzusteigen. Am 13. 8. waren keine Normoblasten mehr im Blut des Tieres Nr. 25 nachzuweisen ,das während der Dauer des Versuchs in seinem Befinden unbeeinflußt schien, gut fraß, keine toxischen Erscheinungen aufwies, auch keinen kachektischen Eindruck machte. Der Abgangsblutstatus betrug Hb = 55, Er = 4,5, Leuko = 3600, Leuko. diff. = Stab 4, Segment = 8, Baso = 0, Lympho = 88, Mono = 0.

Das Tier 25 zeigte, daß die unfiltrierte Schellacklösung imstande ist, eine deutliche Normoblastenkrise herbeizuführen. Nach einer Injektion von 3,5 cm^3 Schellacklösung wurde eine Normoblastose hervorgerufen, die am 3. Tage nach der Injektion die Spitze der absoluten Normoblastenwerte mit rund 20 000 erreichte. In der Annahme, daß die Blutmenge eines Kaninchens, ähnlich wie beim Menschen durchschnittlich $^1/_{20}$ seines Körpergewichs beträgt, hatte das rund 3 kg schwere Versuchstier etwa 150 cm^3 Blut. Der

Tier 25

Tabelle 1

D.	Hb.	Er	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho.	Mo.	Inj. ccm
19. 8.	65	5,18	3 400	3 400	—	—	1	18	2	72	7	1 cm^3 No.1
20. 8.	—	—	2 600	2 600	—	—	—	21	1	76	2	—
21. 8.	—	—	6 800	5 310	28	1 500	—	7	—	92	1	—
22. 8.	55	5,34	8 500	7 000	19	1 400	—	14	—	76	—	—
23. 8.	—	—	10 400	10 400	—	—	1	31	—	68	—	—
24. 8.	—	—	4 000	3 800	5	190	—	24	—	76	—	—
25. 8.	57	5,62	4 400	4 200	4	170	—	20	—	80	—	—
26. 8.	—	—	4 000	4 000	—	—	—	48	—	52	—	1 cm^3 No.1
27. 8.	—	—	6 000	5 800	4	230	2	21	—	75	2	—
28. 8.	68	6,3	5 200	4 700	10	470	—	14	—	84	—	—
29. 8.	—	—	7 600	6 800	11	760	—	28	2	70	—	—
30. 8.	—	—	5 300	5 000	4	203	—	42	—	58	—	—
31. 8.	55	5,08	4 200	4 100	2	80	—	12	—	88	—	—
1. 8.	—	—	6 000	6 000	—	—	—	—	—	—	—	3 cm^3 No.1
2. 8.	—	—	6 600	5 070	30	1 500	—	40	—	58	2	—
3. 8.	—	—	10 400	2 500	310	7 800	—	12	4	82	2	—
4. 8.	57	4,4	22 600	3 070	632	19 500	—	14	2	80	4	—
5. 8.	—	—	20 100	2 300	820	17 800	1	32	—	67	1	—
6. 8.	—	—	10 800	1 200	788	9 500	—	4	—	96	—	—
7. 8.	55	4,3	7 200	2 300	440	5 900	—	28	—	72	—	—
8. 8.	—	—	8 600	1 500	470	7 100	—	4	—	96	—	—
9. 8.	—	—	9 200	4 200	124	5 100	—	8	—	92	—	—
10. 8.	60	5,32	3 800	2 600	48	1 200	—	4	—	96	—	
11. 8.	—	—	6 000	5 800	4	200	—	28	6	66	—	—
12. 8.	—	—	4 200	4 100	2	100	—	38	12	50	—	—
13. 8.	—	—	12 000	12 000	—	—	2	30	—	68	—	—
14. 8.	—	—	7 000	7 000	—	—	—	8	4	86	2	—
15. 8.	55	4,5	3 200	3 600	—	—	4	8	—	88	—	—

im Versuch erreichte Höchstwert von rund 20 000 Normoblasten je mm^3 ergibt demnach für das Versuchstier eine Gesamtmenge von rund 3 Millionen Normoblasten. Es ist zu vermuten, daß diese große Zahl unreifer Erythrozyten bei einer Gesamtenmenge von 750 Billionen reifer eine entsprechende Reaktion auszulösen imstande ist. Die Normoblasten des Tieres 25 waren meist basophil getüpfelt. Daneben wies das Blutbild auch einige basophil punktierte Erythrozyten und reichlich polychromatische Normozyten während der Krise auf. Eine Linksverschiebung im Blutbild war im Gegensatz zu den Feststellungen von Becker nicht festzustellen. Es ist auffallend, daß die Zahl der Erythrozyten nach der Injektion einer geringen Schellackmenge von 5,2 auf 6,3 Millionen anstieg, daß ferner das rote und das weiße Blutbild während der starken Normoblastose Werte unter der Norm (Anaemie und Leukopenie) hatten.

Die oben beschriebenen Veränderungen im Blutstatus sind aus der anliegenden Tabelle mit dem zugehörigen Kurvenbild (Anlage 1) ersichtlich.

Tier 35.

(Versuch mit filtrierter Schellacklösung, mit den Rückständen und mit der Äther-Alkohol-Schellacklösung).

An dem Tier 35 wurde das Filtrat, Lösung Nr. 2, erprobt. Das Tier erhielt eine nur geringe Menge von Lösung Nr. 2 gespritzt und zeigte zunächst keine Normoblasten im Blut. In der Annahme, daß im Filtrat das Agens nicht vorhanden sei, das die normale Knochenmarksperre der Normoblasten aufzuheben imstande ist, wurden dem Tier deshalb versuchsweise die Rückstände gespritzt. (Inzwischen zeigte ein anderes Tier, daß das Filtrat doch wirksam ist).

Der Ausgangsblutstatus für das Tier 35 betrug Hb = 60, Er = 4,42, Leuko = 6400, Stab = 0, Segment = 14, Baso = 1, Lympho = 85, Mono = 0. Dem Tier wurde 1 cm^3 Filtrat gespritzt. Darauf stiegen die Werte für Hb auf 65% und die der Er auf 4,96 an. Am 23. 7. wurde eine kleine Leukozytose von 12 400 festgestellt. Da keine Normoblastosen aufgetreten waren, wurde am 26. 7., an welchem Tage ein Leukowert von 14 000 ermittelt wurde, 1,5 cm^3 von dem im Äther und dann in H_2O aufgeschwemmten Rückstand, Lösung Nr. 3, gespritzt. Hierauf fielen die Leukowerte auf 7000. Nur die Er-Werte stiegen weiter auf 5,44 an, der Hb-Gehalt auf 75% an. Im Blutbild waren keine Normoblasten feststellbar. Dann wurde dem Tier nochmals am 1. 8. 4cm^3 der Lösung Nr. 3 gespritzt. Hierauf fielen alle Werte Hb auf 65%, Er auf 4,4,

Leuko auf 3600. Am 4. 8. wurden 4 cm^3 des Rückstandes der Lösung Nr. 5, der nur in H_2O aufgeschwemmt wurde, gespritzt. Hiernach wurde ein Anstieg der Leukozyten auf 11 800 beobachtet. Es zeigten sich nach dem Spritzen dieses Rückstandes auch keine Normoblasten im Blut. Am 9. 8. wurden 3 cm^3 der weinroten gefilterten Alkoholschellacklösung Nr. 4 gespritzt, um 1. die Wirksamkeit dieser Lösung zu erproben und um 2. festzustellen, ob das Tier möglicherweise refraktär gegen Schellacklösung wäre. Schon am nächsten Tage waren 12 Normoblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten vorhanden. Am 12. 8. stieg der relative Normoblastenwert auf 68, am gleichen Tage wurden nochmals 2 cm^3 der Lösung Nr. 4 gespritzt. Man erhielt als besonders auffallend eine Leukozytose bis 19 000 mit einem Abfall der Normoblasten von 68 auf 6 und dann wieder einen Anstieg auf 60. Nach einer größeren Injektion von 4 cm^3 der Lösung Nr. 4 am 17. 8. ergab sich am folgenden Tage eine Leukozytose um rund 17 000, gegenüber dem Vortagswert von etwa 5000 verbunden mit einer Normoblastenkrise am 19. 8. mit einem relativen Spitzenwert von 248. Nach einem nochmaligen Leukoanstieg von rund 15 000 am 22. 8. und einem Absinken der Normoblastenzahl im Blut, gingen die anderen Werte wieder auf die Norm zurück: Hb = 43%, Er 3,98, Leuko 6400. Während der Normoblastenausschüttung ins Blut hielten sich die Ery-Werte um 5 Millionen. Von dem Tage, an dem die Normoblastose ihren Höchstwert erreichte, fielen die Er-Werte von 5 auf 4 Millionen. Am Schluß des Experimentes wies das differenzierte Leukobild 12 segmentkernige und 88 Lymphozyten auf. Am 26. 8. wurde die Beobachtung des Tieres eingestellt.

Tier 35 zeigte also, daß die Rückstände der gefilterten Schellacklösung unwirksam sind. Ferner ergab dieser Versuch, daß die Äther-Alkohol-Schellacklösung den wirksamen Stoff auch enthält. Bei entsprechenden Versuchen wurde ein relativer Höchstwert für Normoblasten von 248 erreicht. Dieser relative Wert entspricht einem absoluten Wert von 11 500 im mm^3 Blut. Da der Versuch mit dem Filtrat an Tier 35 negativ ausgefallen war, wurden zur Kontrolle noch andere Tiere (Tier 8 und 55) in gleicher Weise mit dem Filtrat behandelt. Auch hier wurde ähnlich wie bei Tier 25 festgestellt, daß das Tier 35 nach Injektion einer geringen Schellackmenge mit einem Anstieg der Ery-Werte von 4,42 auf 4,9 reagierte. Ferner wurde wieder beobachtet, daß während der Normoblastenkrise die Zahl der Er von 5 Millionen auf 3,9 Millionen fällt. Das Tier 35 zeigte während des Versuches große Freßlust und machte bei den Injektionen die Anwendung von Kreislaufmitteln überflüssig.

D.	Hb.	Er	G. K.	Leuko	Normo. abs.	Normo. rel.	Stab	Segment	Ba.	Lympho	Mo.	Injekt. ccm
						—						
19. 7.	60	4,42	6 400	6 400	—	—	—	14	1	85	—	1 Nr. 2
20. 7.	—	—	6 000	6 000	—	—	1	27	—	71	1	—
21. 7.	—	—	6 800	6 800	—	—	—	33	—	67	—	—
22. 7.	65	4,96	7 200	7 200	—	—	1	22	—	77	—	—
23. 7.	—	—	12 400	12 400	—	—	2	26	—	69	3	—
24. 7.	—	—	10 000	10 000	—	—	—	26	—	74	—	—
25. 7.	—	—	9 200	9 200	—	—	1	38	—	61	—	—
26. 7.	66	4,8	14 000	14 000	—	—	—	18	—	82	—	1,5 Nr. 3
27. 7.	—	—	9 000	9 000	—	—	—	12	—	86	2	—
28. 7.	—	—	8 600	8 600	—	—	1	29	1	69	—	—
29. 7.	70	5,06	7 800	7 800	—	—	—	16	—	84	—	—
30. 7.	—	—	7 000	7 000	—	—	—	10	—	90	—	—
31. 7.	75	5,44	6 800	6 800	—	—	2	10	—	88	—	—
1. 8.	—	—	7 800	7 800	—	—	—	—	—	—	—	4 Nr. 3
2. 8.	—	—	5 000	5 000	—	—	—	1	—	99	—	—
3. 8.	—	—	6 000	6 000	—	—	—	16	3	81	—	—
4. 8.	65	4,4	3 600	3 600	—	—	1	13	—	86	—	4 Nr. 5
5. 8.	—	—	7 800	7 800	—	—	2	12	—	86	—	—
6. 8.	—	—	7 600	7 600	—	—	—	12	—	88	—	—
7. 8.	57	4,78	6 400	6 400	—	—	—	20	—	80	—	—
8. 8.	—	—	9 600	9 600	—	—	2	18	1	79	—	—
9. 8.	—	—	11 800	11 800	—	—	2	80	—	18	—	3 Nr. 4
10. 8.	—	—	8 000	6 900	1 080	12	—	26	1	73	—	—
11. 8.	55	5,08	9 000	6 200	3 000	48	2	28	6	58	6	—
12. 8.	—	—	10 800	6 400	4 400	68	—	1	—	99	—	2 Nr. 4
13. 8.	—	—	19 200	18 100	1 100	6	4	30	2	62	2	—
14. 8.	—	—	20 200	19 100	1 050	10	4	28	—	66	2	—
15. 8.	50	5,12	11 000	7 100	3 900	56	—	8	—	88	4	—
16. 8.	—	—	9 600	8 900	700	8	—	24	—	76	—	—
17. 8.	—	—	6 600	5 300	1 300	2	2	12	—	86	—	4 Nr. 4
18. 8.	60	5,04	19 400	16 700	2 700	16	—	20	2	76	2	—
19. 8.	—	—	14 200	4 100	10 100	248	—	8	2	88	2	—
20. 8.	—	—	19 000	7 500	11 500	152	—	20	4	76	—	—
21. 8.	50	4,24	4 200	2 400	1 800	76	—	50	—	46	4	—
22. 8.	—	—	15 400	14 800	5 590	4	—	30	—	68	2	—
23. 8.	—	—	7 200	6 900	3 300	4	—	20	2	76	2	—
24. 8.	—	—	7 000	6 930	70	1	—	40	2	58	—	—
25. 8.	53	3,69	6 400	6 400	—	—	—	68	—	32	—	—

Diese Veränderungen im Blut sind in dem anliegenden Kurvenbild (Anlage 2) und in der Tabelle Nr. 2 dargestellt.

An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß die Werte für G. K., für Leuko und für Normo. abs. stark abgerundet sind.

Tier 55.

(Versuch mit der filtrierten Schellacklösung).

An diesem Tier sollte die Wirksamkeit des Filtrats mit größerer Dosis erprobt werden. Am 9. 8. wurde dem Tier, das einen Ausgangsblutstatus von Hb = 70%, Er = 4,73, Leuko = 6300, Segment = 44 und Lympho = 56 hatte, 4 cm³ filtrierte Schellacklösung, Lösung Nr. 2, gespritzt. Am 11. 8. hatte das Tier 32 Normoblasten auf 100 Leuko im Blutausstrich und eine Leukozytose am 10. 8. von 16500. Der Hb-Gehalt fiel bis zum 12. 8. von 70% auf 60%. Da dieses Ergebnis nicht ausreichend genug erschien, wurden dem Tier am 12. 8. 4 cm³ der Lösung Nr. 2 gespritzt. Am 14. 8. zeigte sich wieder eine Leukozytose mit dem Wert von rund 13000. Am 15. 8. erreichte die Normoblastenkurve ihren Höchstwert mit 220 Normoblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten, das entspricht einem absoluten Normoblastenwert von rund 6000. Die Zahl der Normoblasten ging nach einem nochmaligen kurzen Anstieg am 7. 8. auf 172 wieder am 20. 8. auf 1 zurück. Zu Beginn der Normoblastenkrise, bis zum 16. 8. stiegen die Er-Werte bis auf 5,36 Millionen an, um aber gleichzeitig mit dem Abklingen der Krise auf 4,5 zu fallen. Da das Tier die bisherigen Dosen gut ver-

Tier 55 — **Tabelle 3**

D.	Hb.	Er	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo	Injekt. ccm
9. 8.	40	4,37	6 300	6 300	—	—	44	—	56	—	—	ccm No. 2
10. 8.	—	—	18 000	16 600	8	1360	—	52	—	48	—	—
11. 8.	—	—	18 600	14 100	32	4500	—	36	—	64	—	—
12. 8.	60	4,36	7 400	5 500	36	1950	—	16	—	84	—	4 ccm No. 2
13. 8.	—	—	17 400	11 500	52	5900	—	40	6	54	—	—
14. 8.	—	—	19 400	12 800	52	6600	—	28	4	62	6	—
15. 8.	—	—	8 200	2 500	220	5600	—	28	—	72	—	—
16. 8.	63	5,36	1 200	6 200	94	5800	—	22	—	78	—	—
17. 8.	—	—	7 400	2 700	172	4670	—	8	—	92	—	—
18. 8.	—	—	14 400	10 770	32	3400	—	26	2	70	2	—
19. 8.	—	—	10 400	9 800	6	590	—	32	10	54	4	—
20. 8.	63	4,5	7 000	6 900	1	80	—	28	—	72	—	—
21. 8.	—	—	8 600	8 600	—	—	—	34	—	62	4	6 ccm No. 2
22. 8.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 ccm No. 2 (Exitus).

tragen hatte, sollte der Versuch unternomm enwerden, die höchste verträgliche Dosis des Filtrats zu bestimmen. Am 20. 8. wurden dem Tier 6 cm³ der filtrierten Schellacklösung, Lösung Nr. 2, gespritzt. Es vertrug diese Menge recht gut. Am folgenden Tag wurden dem Tier nochmals 4 cm³ der Lösung Nr. 2 gespritzt.

Diese Menge konnte das Tier nicht mehr vertragen. Unter starken Streckkrämpfen (Opisthotonus) kam das Tier zum Exitus. Am 20. 8. betrug der Abgangsblutstatus Hb = 63%, Er = 4,5, Leuko = 7000, Segmentkernige = 28, Lymphozyten = 72.

Dieses Tier zeigte deutlich, daß das Filtrat auch die wirksame Substanz enthält, die eine Normoblastenkrise hervorzurufen imstande ist. Zwei Injektionen von je 4 cm^3 Filtrat genügten, um eine Normoblastose bis zu dem absoluten Wert von rund 6500 hervorzurufen. Eine zum Schluß des Versuchs vorgenommene zweimalige Injektion von zusammen 10 cm^3 vertrug das Tier nicht und ging ein unter starken Krämpfen. Bemerkenswert ist bei diesem Tier, das Absinken der Er- und Hb-Werte, im Anschluß an die große Menge von 4 cm^3 Schellacklösung. Ähnlich wie bei den Tieren 25 und 35 ist auch hier wieder während dem Absinken der Normoblastenkrise ein Sinken der Er-Werte von 5,36 auf 4,5 festzustellen.

Auch hier sind die vorstehenden Feststellungen durch Kurven (Anlage 3) mit zugehöriger Tabelle (Tabelle 3) dargestellt. Die Werte der Tabelle für die kernhaltigen Blutelemente sind wie auch in den fogenden Tabellen abgerundet.

Tier 8.

(Versuch mit der filtrierten Schellacklösung.)

Der Ausgangsblutstatus des Tieres betrug Hb = 50%, Er = 4,1, Leuko = 6200, Segment = 32, Lympho = 66, Mono = 2. Dem Tier wurden am 8. 8. 2 cm^3 filtrierte Schellacklösung gespritzt, um die Wirksamkeit des Filtrats nochmal zu erproben. Gleich nach der Injektion bekam das Tier einen Kollaps, der wieder durch Coramin und Lobelin (subkutan) aufgehoben wurde. Das Tier zeigte nach der Injektion den Leukowert von 15600. Am 10. 8. waren 2 Normoblasten vorhanden. Am 12. 8. wurden nochmals 2,5 cm^3 derselben Lösung injiziert, was das Tier sehr gut vertrug. Am 13. 8. zeigte das Tier einen Leuko-Spitzenwert von 21000 und erreichte am 17. 8. den höchsten Normoblastenwert von 24 auf 100 ausgezählte Leuko, der an sich sehr geringen Krise. Am 19. 8. waren die Normoblasten wieder aus dem Blutbild verschwunden. Am Schluß stellte sich das Tier auf den Hb-Wert von 60% ein. Interessant war bei diesem Tier die Feststellung, daß sich die Leukowerte auf annähernd gleicher Höhe von 13—14000 am Ende des Versuches einstellten. Am 21. 8. wurde die Beobachtung des Tieres eingestellt, da es zu weiteren Versuchen nicht mehr geeignet war wegen allgemeiner Schwäche und Reizbarkeit, wie auch der Endleukozytenwert wohl vermuten läßt. Der Abgangsblutstatus betrug am 20. 8. für Hb = 60%, Er = 4,08, Leuko = 14800, Seg-

ment = 14, Baso = 4, Lympho = 82. Das Tier 8 zeigte wie auch Tier 55, das das Filtrat das Normoblasten ausschwemmende Agens enthält. Zu weiteren Beobachtungen war das Tier nicht mehr geeignet.

Tier 8 — Tabelle 3

D.	Hb.	Er	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo	Injekt. ccm
8. 8.	50	4,12	6 200	6 200	–	–	–	32	–	66	2	2 ccm No. 2
9. 8.	–	–	10 400	10 900	–	–	–	48	–	52	–	–
10. 8.	–	–	16 200	15 400	2	300	–	18	–	82	–	–
11. 8.	–	–	11 600	10 700	8	860	–	44	–	53	3	–
12. 8.	50	4,4	8 200	7 700	6	470	1	21	–	78	–	2,5 ccm No. 2
13. 8.	–	–	21 600	20 700	4	830	4	12	–	82	2	–
14. 8.	–	–	23 000	20 500	12	2500	–	8	–	90	2	–
15. 8.	–	–	10 200	8 500	20	1700	–	20	–	78	2	–
16. 8.	53	4,12	15 200	12 700	20	2500	–	16	–	82	2	–
17. 8.	–	–	10 800	8 500	24	2600	–	4	–	96	–	–
18. 8.	–	–	14 200	13 600	4	600	2	58	6	32	2	–
19. 8.	–	–	12 600	12 600	–	–	–	20	2	78	–	–
20. 8.	60	4,08	14 800	14 800	–	–	–	14	4	82	–	–
21. 8.	–	–	13 000	13 000	–	–	–	–	–	–	–	–

Die obigen Werte sind in der dargestellten Tabelle 4 und in den Kurven (Anlage 4) ersichtlich.

2. VERSUCHE ÜBER VERÄNDERUNGEN DES KNOCHENMARKS, DER MILZ UND DER LEBER.

Tier 60.

(Versuch mit den Rückständen, der filtrierten Äther-Alkohol-Schellacklösung und der unfiltrierten Schellacklösung und Feststelung der Veränderungen am Knochenmark, Milz und Leber).

Der Versuch an diesem Tier diente zur nochmaligen Prüfung der Unwirksamkeit der Rückstände. Ferner sollte das Tier Rippenresektionen unterzogen werden. Zum Schluß sollten dem Tier Milz- und Leberstückchen entnommen werden.

Das Tier hatte einen Ausgangsblutstatus von Hb = 46%, Er = 4,4, Leuko = 4000,. Stab = 2, Segment = 34, Lympho = 60, Mono = 4. Am 5. 8. wurden dem Tier 3,5 cm^3 des Rückstandes der Äther-Alkohol-Schellacklösung, Lösung Nr. 6, gespritzt. Am 6. 8. reagierte das Tier mit einer Leukozytose von 12 000. Bis zum 8. 8. stiegen die Werte von Hb auf 65% und der Erythrozyten auf 5,4 an. Die Injektion ergab auch hier wieder keine Normoblasten. Am 12. 8. wurden 4 cm^3 des in H_2O aufgeschwemmten Rückstan-

des des Filtrats, Lösung Nr. 5, gespritzt. Eine Veränderung im kernhaltigen roten Blutbild trat nicht ein. Der Hb-Gehalt fiel auf 50%, die Leukozytenwerte gingen gleichzeitig von 9600 auf 5800 am 16. 8. zurück. Lediglich die Er-Werte stiegen bis zum 16. 8. auf 5,5 Millionen weiter an. Am 17. 8. wurden wieder 3 cm^3 der filtrierten Äther-Alkohol-Schellacklösung gespritzt, um die Wirksamkeit dieser Lösung, die auch bei Tier 35 schon gespritzt worden war, nochmal zu prüfen. Am 21. 8. wurde der Spitzenwert einer kleinen Krise von 26 Normoblasten auf 100 Leukozyten festgestellt. Während dieser Krise gingen die Er-Werte bis zum 22. 8. auf 3,72 Millionen sehr stark zurück. Gleichzeitig mit dieser kleinen Normoblastenkrise wurde um den 19. 8. eine Leukozytose mit dem Wert von 14000 festgestellt. Im Anschluß an diesen Versuch wurde das Tier für Rippenresektionen benutzt. Nachdem am 24. 8. die Normoblasten aus dem Blut verschwunden waren, wurde am 25. 8. das Tier in einen Morphinrausch versetzt, ihm in steriler Operation ein Rippenstückchen reseziert und anschließend Knochenmarktupfpräparate angefertigt. Das Tier überstand den kleinen Eingriff gut, so daß ihm am 26. 8. 3 cm^3 der unfiltrierten Schellacklösung, Lösung Nr. 1, intravenös gespritzt werden konnten zur schnelleren Erzielung einer Normoblastose. Am 27. 8. wurden 12 Normoblasten festgestellt und 15600 Leukozyten im Blut gefunden. Diese Zahlen steigerten sich am 28. 8. auf 140 Normoblasten und 12 Makroblasten. Dem Tier wurden dann nochmal 4 cm^3 der Lösung Nr. 1 subkutan gespritzt. Am 28. 8. ergab die Blutuntersuchung 57% Hb, 4,8 Millionen Er, also einen starken Anstieg vom 22. 8. ab. Im Blutausstrich wurden 800 Normoblasten und 20 Makroblasten gezählt. Das sind 8000 Normoblasten in einem mm^3 Blut. Während die Zahl der Normoblasten steil ansteigt, fallen die Leukowerte vom 27. 8. von 14000 bis zum 29. 8. auf 70. Nun schien die richtige Zeit für den zweiten operativen Eingriff gekommen zu sein, um etwaige Veränderungen im Knochenmark, Leber und Milz zu erfassen. Dem Tier wurde in Pernoktonnarkose ein Rippenstückchen reseziert zur Anfertigung von Knochenmarktupfpräparaten. Mit resezierten Milz- und Leberstückchen wurden ebenfalls Tupfpräparate hergestellt. Die Organteile wurden in 5%ige Formalinlösung eingelegt zur späteren Herstellung von Schnittpräparaten. Da das Tier zu kollabieren schien, wurde es schnell durch Pernokton übernarkotisiert. Es kam dann sofort zum Exitus. Es hatte noch den Anschein, daß auch hier die letzte starke Normoblastose ein Absinken der Er- und Hb-Werte verursachen wollte. Am 28. 8. schienen die Erythrozyten und der Hb-Wert den Höchstwert erreicht zu haben.

Das Tier 60 zeigte wieder, daß die Rückstände nicht wirksam

sind. Ferner bestätigte es, daß in der Äther-Alkohol-Schellacklösung das wirksame Agens enthalten ist. Wie auch schon bei den anderen Tieren, fällt auch bei diesem Tier wieder auf, daß mit dem Auftreten des Höhepunktes der Normoblastose ein Sinken der Er-Werte verbunden ist. Bei der letzten Normoblastose ist das Auftreten der starken Leukopenie sehr auffällig. Der Beginn der Normoblastosen ist immer durch eine mehr oder weniger starke Leukozytose charakterisiert, die aber bei Bestand der Normoblastose oft in eine Leukopenie mit Werten stark unter dem Ausgangswert umschlägt. (Dies zeigt später sehr deutlich Tier 206). Tier 60 wurde ferner zur Anfertigung von Knochenmark-, Milz- und Lebertupfpräparaten verwandt, um Veränderungen hieran zu erfassen. Das Tier zeigte wieder die starke Wirksamkeit der unfiltrierten Schellacklösung. Durch zweimalige Injektion ergab es eine Krise bis zu 800 Normoblasten und 20 Makroblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten im Blutausstrich, das sind 8030 Normoblasten in 1,0 mm^3 Blut.

Die Ergebnisse der Knochenmarkuntersuchung des Tieres 60.

Der Ausstrich des Tieres 60 vom 25. 8. zeigte sicher nicht den normalen Knochenmarkbefund, da das Tier vorher schon eine kleine Normoblastenkrise durchgemacht hatte. Deshalb ist der Ausstrich vom 25. 8. nicht als völlig normaler zu werten. Als normaler Knochenmarkausstrich für ein Kaninchen kann das Präparat des Tieres 206 vom 13. 9. gelten, welches später beschrieben wird. 1000 Knochenmarkzellen wurden ausgezählt zur Verminderung der Fehlerbreite. Ferner wurden diese Ausstriche wie auch die Ausstriche der anderen Tiere von 2 Untersuchern differenziert (nach dem Schema von Schulten) und verglichen zur Erzielung eines objektiven Organbefundes. Das Knochenmarkschema von Schulten wurde stark vereinfacht unter Zusammenziehung zusammengehöriger Gruppen. Für die Einreihung zu den Makroblasten bezw. zu den Proerythrozyten war nur die Kerngröße und die Kernfärbung maßgebend. Es fielen auf 1000 Zellen:

	am 25. 8.	am 29. 8.
Proerythroblasten	40	24
Makroblasten	140	192
Normoblasten	210	364

Promyelozyten	52	8
Myelozyten	4	72
Metamyelozyten	64	90
Stabkernige Leuko	24	8
Segmentkernige Leuko	42	4
Retikulumzellen	395	202
Megakaryozyten	12	8
Plasmazellen und Lymphozyten	—	2
Nicht zu differenzierende Zellen	15	20

Als besonders auffallend mußte festgestellt werden, daß die Werte der Myelozyten und der Metamyelozyten beträchtlich angestiegen waren, unter deutlichem Rückgang der reiferen Formen, ferner, daß auch in der erythropoetischen Reihe die Zahl der Normo- und Makroblasten sehr stark angestiegen war. Die Leukopenie im Blut kann in diesem Zusammenhang wohl erklärt werden durch den starken Schwund der segmentkernigen und stabkernigen Leukozyten im Knochenmark. Auf Grund dieser Befunde mußte man annehmen, daß auf der Höhe der Normoblastenkrise den Veränderungen im Blut starke Veränderungen im Knochenmark sowohl was die Erythropoese wie auch die Myelogenese anbelangt, vor sich gehen, die wohl kaum durch die Blutveränderung, sondern durch die Schellackwirkung direkt auf das Mark bedingt sind, oder von einem dem Mark übergeordneten Organ verursacht werden. Die Versuche an Tier 37 und an dem Tier 206 sollten die Knochenmarkveränderungen noch weiter klären. Es ist nochmals darauf hinzuweisen, daß sämtliche Werte des Knochenmarks nur als Relativwerte angesehen werden dürfen.

Die in Formalin eingelegten Präparate des Tieres 60 wurden im Pathologischen Institut der Universität Göttingen (Direktor Prof. Dr. G. B. Gruber) untersucht und ergaben folgenden Befund:

Histologisch: 6566. Die Struktur der Leber gut erhalten, die Leberzellen machen gelegentlich einen etwas wabigen Eindruck, an anderen Stellen erkennt man in ihnen Körnelungen des Protoplasmas. In den intraacinösen Kapillaren spärliche Erythrozyten, vereinzelte gelapptkernige Leukozyten. Die Kupffer'schen Sternzellen und die Kapillarendothelien enthalten vielfach mit Sudan II nachweisbare lipoide Stoffe. Auch in den Leberzellen sieht man in geringer Menge feine Fettropfen abgeagert. Eisenhaltiges Pigment kam nicht zur Darstellung.

6567. In der Milz kräftig entwickelte Follikel; die mäßig zellreiche Pulpa wird von sinusartigen Straßen durchzogen, in denen dichte Ansammlungen von Erythrozyten, sowie rundkernige

Zellenelemente in Erscheinung treten. In der Pulpa sieht man gelegentlich große geblähte Zellen, die mit feinen Fettröpfchen beladen sind, ferner finden sich vorwiegend intracelluläre Ablagerungen von Haemosiderin und zwar in recht reichlicher Menge.

Tier 60 — Tabelle 5

D.	Hb.	Er	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo.	Injekt. ccm
5. 8.	56	4,4	4 000	4 000	–	–	2	34	–	60	4	3,5 ccm No. 6
6. 8.	–	–	12 000	12 000	–	–	–	12	–	88	–	
7. 8.	–	–	5 600	5 600	–	–	4	32	–	64	–	
8. 8.	65	5,4	5 200	5 200	–	–	–	8	–	92	–	
9. 8.	–	–	8 000	8 000	1	79	2	13	1	83	1	
10. 8.	–	–	6 400	6 400	–	–	3	20	–	77	–	
11. 8.	65	5,12	6 000	6 000	–	–	3	17	–	80	–	
12. 8.	–	–	9 600	9 600	–	–	–	4	–	96	–	4 ccm No. 5
13. 8.	–	–	8 000	8 000	–	–	–	32	–	68	–	
14. 8.	–	–	9 000	9 000	–	–	–	32	–	64	4	
15. 8.	–	–	6 800	6 800	–	–	–	20	2	75	3	
16. 8.	50	5,52	5 800	5 800	–	–	2	14	–	84	–	
17. 8.	–	–	7 800	7 800	–	–	–	4	4	92	–	3 ccm No. 4
18. 8.	–	–	11 200	10 000	2	120	10	46	–	38	6	
19. 8.	60	5,04	16 600	14 070	18	2500	–	32	10	52	6	
20. 8.	–	–	7 400	6 400	16	1030	–	22	8	46	4	
21. 8.	–	–	4 400	3 400	26	1000	–	10	2	86	2	
22. 8.	50	3,72	5 600	5 090	10	500	2	32	–	66	–	
23. 8.	–	–	7 600	7 500	1	100	2	40	6	52	–	
24. 8.	–	–	8 800	8 800	–	–	–	16	–	84	–	
25. 8.	55	4,16	8 600	8 600	–	–	–	8	–	92	–	Operation
26. 8.	–	–	9 800	9 800	–	–	–	22	8	66	4	2 ccm No. 1
27. 8.	–	–	15 600	13 900	12	1700	4	30	2	56	8	
28. 8.	60	5,12	11 200	4 400	152	6700	–	4	–	94	2	4 ccm No. 1
29. 8.	57	4,8	9 000	70	820	8030	–	12	4	80	4	Operation R. L. M. (Exitus)

Befund der Milz- und Lebertupfpräparate.

(Die Beschreibung eines nomralen Milztupfpräparates erfolgt bei der Darstellung der Versuchsergebnisse des Tieres 49).

Es wurden 1000 rote normale und kernhaltige Erythrozyten ausgezählt und gleichzeitig die im Gesichtsfeld gesehenen Leukozyten daneben gezählt. Alle anderen Zellen in den Organtupfpräparaten wurden nicht zahlenmäßig erfaßt, sondern nur zur Notiz genommen.

In dem Milztupfpräparat wurden auf 1000 rote Zellen 888 Erythrozyten und 112 Normoblasten gezählt, ferner wurden auf die

1000 Zellen der roten Reihe 16 Leukozyten gezählt, die meist pseudoeosinophile Segmentkernige waren. Sehr viele Retikulumzellen, vereinzelte Lymphoblasten wurden festgestellt. Lymphozyten waren, wie zu erwarten war, reichlich vorhanden. Die Normoblasten waren meist basophil punktiert. Makro- und Proerythroblasten wurden im ganzen Präparat nicht angetroffen, was sehr stark dafür spricht, daß die Normoblasten in der Milz nicht gebildet werden, sondern aus dem Blut gezogen werden, um hier ihren physiologischen Abbau zu erfahren.

Im Lebertupfpräparat des Tieres 60 wurden 982 Erythrozyten und 18 Normoblasten gezählt, auf 1000 ausgezählte Zellen der roten Reihe. 16 Leukozyten (meist segmentk.) wurden auf diese 1000 Zellen differenziert. Es fielen sonst noch vereinzelte Retikulumzellen, Lymphoblasten und etwas mehr Lymphozyten auf. Makroblasten und Proerythroblasten konnten nicht festgestellt werden, was auch wiederum gegen eine postembryonale Erythropoese in der Leber spricht, natürlich bei intaktem Knochenmark. Da prozentual in der Leber weniger Normoblasten gefunden wurden als in der Milz, so ist anzunehmen, daß die Milz für Normoblasten einen Abbau- bezw. Stapelplatz darstellt, während in der Leber die Normoblastenzahl nur von dem Blutgehalt der Leber abhängig ist.

Die oben geschilderten Veränderungen im Blutstatus des Tieres 60 sind in der anliegenden Tabelle (Tabelle 5) mit dem zugehörigen Kurvenbild (Anlage 5) ersichtlich.

Tier 37.

(Versuch mit unfiltrierter Schellacklösung und Feststellung der Veränderungen in Knochenmark, Milz und Leber).

An diesem Tier sollten die morphologischen Veränderungen an Knochenmark, Milz, Leber und Blut, wie auch an dem Tier 60, festgestellt werden. Das Tier 37 hatte einen Ausgangsblutstatus am 22. 8. von Hb = 55%, Er = 4,2, Leuko = 11 400, Segment = 44, Lympho = 46 und Mono = 10. Dem Tier wurde im Morphinrausch und in steriler Operation ein Rippenstückchen reseziert zur Anfertigung von Knochenmarktupfpräparaten. Da das Tier den Eingriff gut überstand, wurde ihm am folgenden Tage 1 cm^3 unfiltrierte Schellacklösung (Lösung Nr. 1) intravenös gespritzt. Am 24. 8. wurden dem Tier weitere 1,5 cm^3 Lösung Nr. 1 gespritzt. Am 3. Tage nach der ersten Injektion gipfelte die Zahl der Normoblasten auf 100 ausgezählte Leukozyten am 26. 8. in dem Wert von 420, dies entspricht einem absoluten Normoblastenwert von

13 400 im mm^3 Blut. Am gleichen Tage sanken die Leukozyten weit unter den Ausgangswert, auf rund 3000. Am gleichen Tage noch wurde dem Tier in der gleichen Weise wie vorher wieder ein Rippenstückchen reseziert. Am 29. 8. war die Krise beendet. So konnte am 29. 8. das Tier nochmal operiert werden zur Feststellung des morphologischen Zustandes des Knochenmarks, der Milz und der Leber nach der Krisis. Die Organteile wurden ebenfalls in 5%ige Formalinlösung eingelegt zur späteren Herstellung von Schnittpräparaten. Während dem Abklingen der Normoblastenkrise stiegen die Leukozyten bis zum 28. 8. nochmal bis auf 12 000 an, um am 29. 8. auf 5200 zu fallen. Die Hb- und Er-Werte stiegen langsam aber stetig an. Nach der letzten Operation, die nicht steril ausgeführt wurde, wurde das Tier durch Chloroform betäubt und schnell zum Exitus gebracht.

Tier 37 zeigt wieder die große Wirksamkeit der unfiltrierten Schellacklösung. Dann zeigte es wie auch Tier 60 und das noch darzustellende Tier 206 das starke Abfallen der Leukozytenwerte während der Normoblastenkrise. Wie bei Tier 25 und 35 konnte man auch bei diesem Tier ein leichtes Ansteigen der Er- und Hb-Werte nach kleinen injizierten Mengen der Schellackmengen feststellen.

Die Knochenmarktupfpräparate von Tier 37 ergaben bei der Differenzierung folgende Zahlen:

am:	23. 8.	26. 8.	29. 8.
Proerythroblasten	23	30	40
Makroblasten	120	101	175
Normoblasten	85	350	201
Promyelozyten	48	10	10
Myelozyten	37	90	30
Metamyelozyten	75	90	95
Stabkernige Leuko	42	25	27
Segmentkernige Leuko	28	75	73
Retikulumzellen	503	200	312
Megakaryozyten	12	5	10
Plasmazellen und Lymphozyten	10	15	20
Nicht zu differenzierende Zellen	17	9	7

Es fällt bei den ermittelten Werten, wie auch schon bei Tier 60, eine Vermehrung der Myelozyten auf der Höhe der Krise auf, während im Blut die Zahl der Leukozyten abnahm. Besonders auffallend ist aber die sehr starke Vermehrung der Normoblasten im Knochenmark auf der Höhe der Krise um das Vierfache des

Ausgangswertes. Nach Abklingen der Krise, also zu einer Zeit, während keine Normoblasten mehr im Blut nachzuweisen waren, waren die Normoblasten und ganz besonders die Makroblasten auch die Proerythroblasten noch sehr stark vermehrt. Diese Tatsachen lassen klar erkennen, daß durch die Schellackinjektionen nicht nur die normale Sperre für die Normoblasten aufgehoben wird, sondern daß zu Beginn der Krise eine starke Wirkung auf die Myelopoese ausgeübt wird und zwar im Sinne einer Vermehrung und daß ferner in der zweiten Hälfte der Krise besonders auf die Erythropoese ein Vermehrungsimpuls ausgeübt wird, der auch lange noch besteht, nachdem Normoblasten aus dem Blut verschwunden sind. Es ist zu überlegen, ob diese nachträgliche Vermehrung der Makro- und Proerythroblasten nicht mit zurückzuführen ist auf einen vermehrten Bildungsreiz infolge des Abströmens der Normoblasten, und auch ausgereifter Erythrocyten. Der Schellack zeigt eine sehr umfassende Wirkung auf das Knochenmark. Im Gegensatz zu Tier 60 nehmen bei diesem Tier nur die stabkernigen Leuko auf der Höhe der Krise ab, während die segmentkernigen Leuko zugenommen haben. Hier ist keine eindeutige Parallele zum Blut zu finden. Ein letzter Versuch an dem Tier 206 (Subkutan-Tier) sollte nochmal diese Veränderungen bestätigen.

Die in Formalin eingelegten Präparate des Tieres 32 wurden ebenfalls im Pathologischen Institut der Universität Göttingen untersucht und ergaben folgenden Befund:

Tier 37 — Tabelle 6

D.	Hb.	Er.	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo.	Inj. u. Op. ccm
22. 8.	55	4,2	11 400	11 400	–	–	–	44	–	46	10	Operat. R.
23. 8.	–	–	9 200	9 200	–	–	–	48	–	50	2	1 ccm No. 1
24. 8.	–	–	9 400	9 400	–	–	6	20	6	72	6	1,5 ccm No. 1
25. 8.	56	4,4	13 800	4 600	195	9 120	–	4	4	92	–	
26. 8.	–	–	16 600	3 200	420	13 400	–	20	4	68	8	Operat. R.
27. 8.	–	–	13 600	6 000	124	7 500	–	12	1	79	8	
28. 8.	57	4,4	13 200	12 900	2	300	2	16	2	70	10	
29. 8.	60	4,6	5 200	5 200	–		–	26	4	58	12	Operation R. L. M. (Exitus)

Histologisch: 6564. Gut dargestelltes Lebergewebe mit deutlicher Läppchenstruktur. Dabei fällt auf, daß die Leberzellen außerordentlich scharf konturiert sind, sehr helle wabige Gewebe darstellen, die an Pflanzenzellen erinnern (wohl Glykogenspeiche-

rung). In den intraacinösen Kapillaren ganz vereinzelte Erythrozyten. Die Kupffer'schen Sternzellen und die Kapillarendothelien treten vielfach recht deutlich in Erscheinung. Sie enthalten hier und da feine Fettröpfchen, sonst keine abnorme Fettinfiltration. Eisenhaltiges Pigment nicht nachweisbar.

6565. Das lymphoide Gewebe der Milz kräftig entwickelt, die Milzpulpa reich an Erythrozyten. Man sieht auch Leukozyten und Leukozytentrümmer. Sehr ausgeprägte Haemosiderose der Milzpulpa.

Befund der Milz- und Lebertupfpräparate.

Die Milztupfpräparate wurden in der üblichen Weise ausgezählt. Das Milztupfpräparat vom 29. 8., also nach Abklingen der Krise ergab folgenden Befund: Von 1000 ausgezählten roten Blutelementen waren 986 Erythrozyten und 14 Normoblasten. Dazu wurden 12 Leukozyten ausgezählt, ferner waren Lymphoblasten und viele Lymphozyten und Retikulumzellen bezw. Pulpazellen zu sehen. Es ist nun ersichtlich, daß, nachdem im Blut keine Normoblasten zu finden waren, in der Milz Normoblasten zurückgehalten werden. Während nämlich im Knochenmark und im peripheren Blut die Normoblasten einen total gerundeten, pyknotischen Kern mit einer massiv gefärbten Kernsubstanz haben, treten uns in der Milz die Normoblasten mit ihren Kernen in abgeänderter Form entgegen. In einigen Fällen wurden die Kerne oft mit mehr als 3 runden konzentrischen Vorbuchtungen von der Kernmembran ausgehend angetroffen. Solche Veränderungen wurden als Zeichen eines beginnenden Abbaues angesehen. Diese Veränderungen an der Kernstruktur wurden nur in der Milz angetroffen. Vorstufen der Normoblasten wurden in der Milz nicht beobachtet.

In dem Lebertupfpräparat des Tieres 37 wurden 996 Erythrozyten und 4 Normoblasten gezählt, auf diese 1000 Zellen wurden 14 Leukozyten differenziert. Vereinzelt waren alle Arten von Leukozyten, Lymphozyten zu sehen. Es ist nur auch hier wieder zu bemerken, daß in der Milz mehr Normoblasten anzutreffen waren als in der Leber. Makroblasten, Proerythroblasten waren in dem Lebertupfpräparat nicht zu sehen.

Die oben dargestellten Veränderungen im Blut des Tieres 37 sind in der Tabelle 6 und in den entsprechenden Kurven (Anlage 6) ersichtlich.

Tier 206 (Subkutantier).

Bisher wurde die Wirkung des Schellacks bei intravenöser Injektion geprüft. Nun wurde ein Tier zum Vergleich subkutan mit größeren Dosen (bis zu 20 cm^3) Schellacklösung gespritzt, um die

sich entwickelnde Normoblastenkrise zu untersuchen und um die Veränderungen in Knochenmark, Milz und Leber zu erfassen. Ein solcher Versuch war besonders wichtig, weil es Fräulein Becker nicht gelungen war, mit lang dauernden subkutanen Schellackinjektionen stärkere Normoblastenkrisen zu erzeugen. Wahrscheinlich war die Konzentration der verwendeten Lösungen für die Resorption zu hoch. Die guten Erfolge bei intravenöser Injektion mit der 5%igen Lösung ließen einen nochmaligen Versuch mit subkutaner Injektion als aussichtsreich erscheinen.

Das Tier 206 hatte einen Ausgangsblutstatus von Hb = 95%, Er = 7,84, Leuko = 7000, Segment = 18, Lympho = 88. Am 13. 9. 1938 wurde dem Tier ein Rippenstückchen im Morphinrausch reseziert zur Erlangung eines normalen Knochenmarktupfpräparates. Nachdem zwei Tage abgewartet wurden, damit sich das Tier von dem operativen Eingriff erholen konnte, wurde ihm am 16., 17., 19., 21. und 22. 9. je 4 cm^3 der unfiltrierten Schellacklösung, Lösung Nr. 1, subkutan gespritzt. Das Tier reagierte auf die Schellackspritzen mit der erwarteten Leukozytose vom 19. bis 24. 9. mit ihrem Spitzenwert am 19. 9. von 14500. Am 18. 9. konnten im Blutbild die ersten Normoblasten differenziert werden. Bis zum 24. 9. erreichten die Normoblasten und Makroblasten nicht den Wert 100. Am 29. 9. waren 250 kernhaltige rote Blutkörperchen auf 100 Leukozyten gezählt worden. Die die relativen Werte der Normoblasten darstellende Kurve gipfelte am 29. 9. mit dem Spitzenwert von 620, das entspricht einem absoluten Normoblastenwert von 19000 im mm^3 Blut. Die Summe aller kernhaltigen Bestandteile im peripheren Blut erreichte den Wert 26000. Am 10. 10. waren keine Normoblasten mehr im Blut vorhanden. Der Hb- und Er-Gehalt des Blutes fiel zu Beginn des Versuches bis zum 24. 9. auf 62% für Hb und 3,8 Millionen für Er. Vom 24. 9. an stiegen die Er-Werte nach kurzem Absinken endgültig wieder an. Der Hb-Gehalt stieg bis zum Schluß des Versuches auch wieder langsam. Während der Höhe der Krise bis zum Verschwinden der Normoblasten sanken die Leukozytenwerte weit unter den Ausgangswert bis auf 3000, um nach Verschwinden der Normoblasten wieder auf 8500 nazusteigen. Der Abgangsblutstatus war für Hb = 75%, Er = 5,9 Millionen, Leuko = 8600, Segment = 18, Lympho 78, Mono = 4. Die Normoblasten hatten während der Dauer der Krise meist basophile Tüpfelung. Auch waren viele polychromatische Normozyten auf der Höhe der Krise im Blutausstrich zu sehen. Dem Tier wurden nach der letzten Rippenresektion am 10. 10. in Pernoktonnarkose Milz- und Leberstückchen reseziert zur Anfertigung von Tupfpräparaten. Da das Tier diesen Eingriff nicht überleben sollte, wurde es übernarkotisiert,

worauf es sofort einschlief. Während des ganzen Versuches blieb das Tier trotz der vielen Eingriffe munter bei großer Freßlust.

Das Subkutantier zeigte wie auch Tier 25 und Tier 60 die außerordentlich starke Wirksamkeit der unfiltrierten Schellacklösung. Durch die langsame Resorption im Unterhautzellgewebe wurde die Wirkung des Schellacks protrahiert. Aus diesem Grund konnte dem Tier eine größere Menge in kurzer Zeit ohne Schaden injiziert werden. Wie auch bei den anderen Tieren sahen wir eine Normoblastose mit dem relativen Normoblastenhöchstwert von 600, das entspricht einem Absolutwert von 19000. Zu Beginn der Krise konnte man wieder eine Leukozytose feststellen mit dem Wert von 14500. Auf der Höhe der Krise fiel wieder eine deutliche Leukopenie auf. Zu Beginn der Normoblastenausschüttung sank die Zahl der Erythrozyten weit unter den Ausgangswert. Aber während der Dauer der Krise stiegen die Werte wieder an.

Befund der Knochenmarktupfpräparate.

Um die Wirkung des Schellacks auf die Bestandteile des Knochenmarks zum letzten Male festzustellen, wurden dem Tier zu Beginn des Versuchs und zweimal nach Verabfolgung der Schellackspritzen und nach dem Aufhören der Krise nochmals ein Rippenstückchen reseziert. Die Differenzierung der Knochenmarktupfpräparate ergab folgende Zahlen:

am:	13. 9.	24. 9.	30. 9.	10. 10.
Proerythroblasten	2	32	35	28
Makroblasten	50	128	205	296
Normoblasten	160	168	400	104
Promyelozyten	12	32	20	20
Myelozyten	144	220	60	108
Metamyelozyten	57	124	55	92
Stabkernige Leuko	51	60	40	16
Segmentkernige Leuko	51	88	35	20
Retikulumzellen	210	142	145	290
Megakaryozyten	4	—	—	8
Plasmazellen und Lymphozyten	8	—	—	8
Nicht zu differenzierende Zellen	8	6	5	10

Durch die Werte, die uns dieses Tier lieferte, werden die Befunde an den Knochenmarktupfpräparaten der Tiere 37 und 60 erhärtet und bestätigt. Nach dem ersten Erscheinen der Normoblasten und einer Leukozytose im Blut fiel am 24. 9. im Knochenmark eine außerordentlich starke Vermehrung der myeloischen Zellen insgesamt auf, besonders der Myelozyten, die dem ganzen

Bild im Mikroskop ihren Stempel aufdrückten. Diese Vermehrung kennzeichnet eine starke Reizwirkung des Schellacks auf das Knochenmark, besonders auf die myeloischen Elemente. Auf der Höhe der Normoblastenkrise im Blut werden die myeloischen Elemente stark zurückgedrängt (im peripheren Blut besteht zu dieser Zeit der Zustand einer deutlichen Leukopenie), durch die nun sich sehr stark vermehrten Vorstufen der roten Blutkörperchen. Kurz vor der Höhe der Normoblastenkrise bleibt die Normoblastenzahl praktisch, trotz einsetzender Krise im Blut, unverändert, nur die Makroblasten nehmen zu. Auf der Höhe der Krise im Blut fällt besonders der Rückgang der reiferen Elemente der myeloischen Reihe auf (Stab und Segment), die noch unter dem Ausgangswert liegen. Später nach der Krise nehmen die reiferen Formen der myeloischen Reihe noch weiter ab, während die Normoblasten auch noch weiter unter den Ausgangswert zurückgehen. Die Makroblasten steigen noch weiter an, wohl auch ein Ausdruck des Regenerationszustandes, der auch im peripheren Blut angedeutet ist. Hier muß auch an einen Bildungsreiz durch Abwandern der Normoblasten gedacht werden. So zeigte sich an diesem Knochenmarkbefund eindeutig die enorm starke Wirkung einer 5%igen Schellacklösung auf die Zellen der weißen und der roten Blutelemente im Knochenmark.

Befund der Milz- und Lebertupfpräparate.

Nach dem Abklingen der Krise wurde wieder ein Milztupfpräparat angefertigt, also zu einer Zeit, wo keine Normoblasten im strömenden Blut mehr nachzuweisen waren. Von 1000 Zellen der roten Elemente waren 978 Erythrozyten und 22 Normoblasten. 6 Leukozyten wurden auf diese 1000 Zellen gezählt. Im Vergleich zu dem normalen Milztupfpräparat des Tieres 166 waren mehr Lymphoblasten zu sehen. Ferner konnte man viele Lymphozyten, Plasmazellen, vereinzelt basophil getüpfelte Erythrozyten und Retikulumzellen (Pulpazellen) sehen. Makroblasten und Proerythroblasten waren nicht zu sehen.

Im Lebertupfpräparat des Tieres 206, das zu gleicher Zeit hergestellt wurde, wurden keine Normoblasten mehr gesehen. Auf 1000 Erythrozyten wurden 12 Leukozyten gezählt. Sonst wurden im Präparat verschiedene Leukozyten, Lymphozyten und Retikulumzellen gesehen. Das Fehlen der Normoblasten im Lebertupfpräparat beweist wieder die Funktion der Milz als blutsichtendes Organ.

Somit bildete der Versuch an dem Subkutantier eine wertvolle Ergänzung der Untersuchungen an den intravenös gespritzten Tie-

ren. Auch zu den Versuchsergebnissen von Fräulein Becker bietet der Befund des Subkutantieres einen wertvollen Beitrag. Infolge der Verwendung einer 5%igen Schellacklösung war die Resorption des Schellacks wesentlich besser. Die morphologischen Veränderungen im Blutbild und im Knochenmark sind wesentlich deutlicher. Sehr klar kommt jetzt zum Ausdruck, daß als initiale Reaktion auf die Schellackspritzen eine Vermehrung der Leukozyten auftritt. Mit dem Eintritt der Normoblastose sinkt die Leukozytenzahl stark ab. Im Gegensatz zu Becker war dabei keine Vermehrung der basophilen Leukozyten nachzuweisen, wie auch im peripheren Blut keine Linksverschiebung festgestellt werden konnte. Es ist zu überlegen, ob diese von Becker beschriebene Basophilie auf einen besonderen Bestandteil des Schellacks zurück-

Tier 206 (Sukutantier) — Tabelle 7

D.	Hb.	Er.	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo.	Inj. u. Op. ccm
12. 9.	95	7,84	7 000	7 000	–	–	—	18	—	82	—	
13. 9.	–	–	7 600	7 600	–	–	—	48	2	48	2	Operat. R.
14. 9.	85	6,16	8 200	8 200	–	–	1	26	—	69	4	
15. 9.	–	–	5 600	5 600	–	–	—	24	—	72	4	
16. 9.	80	5,6	9 400	9 400	–	–	2	20	—	72	6	4 ccm No. 1
17. 9.	85	5,44	9 600	9 600	–	–	2	34	4	58	2	4 ccm No. 1
18. 9.	–	–	8 200	8 700	6	460	—	16	1	77	6	
19. 9.	–	–	17 000	17 500	18	2 600	—	6	2	88	4	4 ccm No. 1
20. 9.	82	6,04	15 000	15 580	42	4 400	2	20	—	76	2	
21. 9.	–	–	19 600	19 100	62	2 500	2	16	4	76	2	4 ccm No. 1
22. 9.	70	4,58	15 800	15 400	88	7 500	2	34	2	52	10	4 ccm No. 1
23. 9.	–	–	21 400	21 100	76	9 300	—	10	6	82	2	
24. 9.	62	3,32	17 800	17 000	38	4 900	—	44	4	44	8	Operat. R.
25. 9.	65	4,48	16 600	16 700	250	11 900	4	38	2	54	2	
26. 9.	–	–	23 800	23 800	120	12 900	4	20	—	68	8	
27. 9.	60	5,92	26 200	26 700	290	19 500	—	26	2	66	6	
28. 9.	65	4,4	18 000	18 600	400	14 400	—	32	2	66	—	
29. 9.	70	4,8	22 400	22 800	640	18 600	—	26	2	78	—	
30. 9.	75	4,8	17 000	17 800	500	14 800	—	44	—	56	—	Operat. R.
1. 10.	–	–	11 800	11 700	166	7 080	—	18	8	72	2	
2. 10.	–	–	8 000	8 200	92	3 800	—	8	4	86	2	
3. 10.	–	–	6 400	6 800	34	1 600	—	28	70	2	—	
4. 10.	–	5,84	5 800	5 500	66	2 300	—	20	72	8	—	
5. 10.	75	–	10 000	10 400	36	2 600	—	12	84	4	—	
6. 10.	–	–	10 400	10 700	20	1 700	—	42	—	56	2	
7. 10.	–	6,6	8 200	8 800	20	1 400	—	36	2	58	2	
8. 10.	75	–	8 800	8 300	6	500	4	28	4	64	—	
9. 10.	–	5,9	7 600	7 200	4	350	—	32	—	64	4	
10. 10.	–	–	8 600	8 600	–	–	—	18	—	78	4	Operation R. I. M. (Exitus)

geführt werden muß, der nur bei Verwendung sehr hoher Schellackdosen in Wirkung tritt, während der die Normoblastose hervorrufende Anteil nicht genügend resorbiert wird.

Im übrigen spricht der Knochenmarksbefund durchaus im Sinne der Annahme von Fräulein Becker, daß nicht nur der erythropoetische Apparat, sondern auch der myelopoetische Apparat zur Mehrarbeit angeregt wird, sehr wahrscheinlich beide indirekt infolge des vermehrten Abströmens der reiferen Formen.

Die darstellenden Kurven (Anlage 7) und Tabellen (Tabelle 7) machen die vorstehenden Veränderungen erkenntlich.

Tier 33.

(Versuch zum Nachweis der Nichtentstehung der Normoblasten in der Milz).

Da von Tier 49 ein Milztupfpräparat vor dem Spritzen der Schellacklösung angefertigt worden war, und da von dem Tier 60 und 37 Tupfpräparate auf der Höhe und nach Absinken der Krise hergestellt worden waren, sollte nun noch an diesem Tier kurz nach der Schellackinjektion ein Präparat angefertigt werden, zu einem Zeitpunkt, an dem im Blut gerade die ersten Normoblasten anzutreffen waren, um den Nachweis zu bringen, daß die Normoblasten nicht in der Milz gebildet werden, sondern aus dem Knochenmark stammen müssen, aus dem sie ins Blut ausgeschwemmt werden.

Das Tier 33 hatte einen Ausgangsblutstatus von Hb = 65%, Er = 5 Millionen, Leuko = 4400, Segment = 40, Lympho = 58, Mono = 2. Dem Tier wurden 4 cm³ einer frisch zubereiteten unfiltrierten Schellacklösung gespritzt. Da am 20. 1. schon 2 Normoblasten im gefärbten Blutausstrich gesehen wurden, so wurde noch am gleichen Tage in Pernoktonnarkose und in steriler Operation ein kleiner Teil der Milz reseziert, der zur Anfertigung von Tupf-

Tier 33 — **Tabelle 8**

D.	Hb.	Er.	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo	Inj. u. Op. ccm
19. 1.	65	5,0	4400	4400	—	—	—	40	—	58	2	4 ccm No. 1
20. 1.	63	5,04	4800	4700	2	100	—	46	4	48	2	Operat. M.
20. 1.	63	—	—	—	6	—	—	30	12	50	8	abends
21. 1.	—	—	5200	4500	14	700	2	22	10	58	8	
22. 1.	53	4,86	7200	4800	48	2400	2	22	14	54	8	
23. 1.	—	—	7800	3700	110	4000	—	16	—	76	4	Milzexstirp. (Exitus)

präparaten genügte. Das Tier überstand den großen Eingriff recht gut und hatte am Abend schon 6 Normoblasten auf 100 Leukozyten. Bis zum 23. 1. stieg die Zahl der Normoblasten dauernd an bis auf 110 Normoblasten auf 100 Leuko. Der Hb-Gehalt fiel bis zu diesem Tag auf 53% und der Erythrozyten auf 4,86 Millionen. Das Tier wurde nochmal laparatomiert, um ihm die Milz nun total zu resezieren. Diesen Eingriff überstand das Tier nicht mehr, da es sehr schwer war, in dem vernarbten Operationsfeld von dem ersten Eingriff her unter Schonung von Bändern und Gefäßen zu arbeiten. Das Tier kam in der Nacht zum Exitus, wohl infolge des starken Blutverlustes bei der Operation. Von der resezierten Milz wurden nochmal Tupfpräparate hergestellt.

Befund der Milztupfpräparate vom 20. 1. u. 23. 1. 39.

In dem Tupfpräparat vom 20. 1. wurden von 100 ausgezählten Zellen der roten Reihe 998 Er und 2 Normoblasten gezählt. Auf die 1000 Zellen der roten Blutelemente kamen 14 Leukozyten. Makroblasten und Proerythroblasten waren nicht zu sehen. Dies beweist, daß auch nach den Schellackinjektionen die Normoblasten nicht in der Milz entstehen, wie auch sonst keine Normoblasten dort entstehen, sondern daß sie einzig und allein aus dem Knochenmark stammen müssen, in dem sie ja in genügender Menge normaler Weise gebildet werden.

Sonst waren in dem Präparat noch Lymphoblasten, Lymphozyten, Plasmazellen) und auch ganz vereinzelt ein Myelozyt zu sehen.

Der Befund des Milztupfpräparates, das am 23. 1. auf der Höhe der Normoblastenkrise angefertigt wurde, war folgender: Von 1000 ausgezählten roten Blutzellen waren 958 Er und 42 Normoblasten. Auf die 1000 Zellen kamen 6 Leukozyten. Sonst waren in dem Präparat Lymphozyten, Lymphoblasten, Retikulumzellen (Pulpazellen) und Plasmazellen nachweisbar. Ferner fielen wieder die vielen abgeschnürten Kernvorbuchtungen bei den Normoblasten auf, die auf ein Abbau der Normoblasten in der Milz schließen lassen.

Wie schon durch die vielen Milztupfpräparate bei den anderen Tieren nachgewiesen werden konnte, war mit einer Entstehung der Normoblasten in der Milz nicht mehr zu rechnen. Dieser Versuch hatte durch den Eingriff nach der Schellackinjektion auch die Entstehung der Normoblasten direkt nach dem Spritzen widerlegen können. Somit ist nun die Mechanik der Normoblastosen in ihren Erscheinungen und Veränderungen verfolgt und geklärt.

Man vergleiche hierzu die Tabelle Nr. 8 und die Kurven (Anlage 8).

3. VERSUCHE ÜBER DIE BEDEUTUNG DER MILZ FÜR DIE NORMOBLASTOSEN.

Tier 49.

(Versuch mit einem beim Abklingen der Krise entmilzten Tier).

Tier 49 hatte einen Ausgangsblutstatus von Hb = 60, Er = 4,52, Leuko = 10 200, Stab = 2, Segment = 42, Baso = 10, Lympho = 46. Am 18. 11. wurde dem Tier in Pernoktannarkose ein Milzstückchen reseziert, um Milztupfpräparate anzufertigen, damit die Blutbestandteile der Milz differenziert werden konnten, bevor dem Tier Schellack injiziert wurde. Das Tier reagierte auf diesen an sich in steriler Operation vorgenommenen Eingriff mit einer Leukozytose von 15 500 am 22. 11. Bis zum 30. 11. wurden weitere Eingriffe an dem Tier nicht vorgenommen, damit es sich zunächst von der am 18. 11. vorgenommenen Teilresektion der Milz erholen konnte. Während dieser Zeit stiegen die Er-Werte von 4,5 auf 6,6 an und die Hb-Werte von 60 auf 70%. Am 30. 11., 2. und 4. 12. wurden dem Tier die Menge von je 2 cm^3 der unfiltrierten Schellacklösung gespritzt, die am 5. 12. eine Leukozytose mit dem Wert von 15 500 hervorrief. Am 4. 12. wurde der Spitzenwert einer kleinen Normoblastenkrise mit dem relativen Wert von 64 auf 100 Leukozyten festgestellt. Da am 7. 12. die Normoblasten aus dem Blut zu verschwinden schienen, wurde dem Tier die Milz in Pernoktannarkose total reseziert, um nun den weiteren Verlauf der Normoblastose zu beobachten. Das Tier überstand den Eingriff recht gut und zeigte schon am folgenden Tage wieder ein starkes Ansteigen der relativen Normoblastenwerte auf 72. Dieser Wert entspricht einem absoluten Normoblastenwert von 5400. Am 11. 12. wurden nur noch 11 Normoblasten gezählt, danach aber konnte nochmal ein Ansteigen der Werte bis auf 44 beobachtet werden. Am 17. 12. waren keine Normoblasten mehr im Blutausstrich zu sehen. Die Leukozytenwerte stiegen unter dauernden Schwankungen vom Tage der Milzexstirpation bis zum Ende der Normoblastenkrise dauernd an, bis zu einem Wert von rund 13 000. Am 19. 12. wurden wieder 6000 Leukozyten in der Zählkammer gezählt. Die Erythrozytenwerte fielen vom Tage der ersten Injektion bis zum Aufhören der Krise von 6,6 auf 4 Millionen. Die Hb-Werte fielen annähernd gleichzeitig mit den Er-Werten. Am Schluß des Versuchs stiegen die Werte für Hb und Er auf 63% und auf 5,5 an. Bei dem Versuch, etwaige Normoblasten, die irgendwie noch im Körper festgehalten wurden, durch Adrenalin zu mobilisieren, kam das Tier zum Exitus. Am 19. 12. hatte das Tier folgenden Blutstatus: Hb = 63, Er = 5,56, Leuko = 6200, Segment = 32, Baso = 10, Lympho = 48, Mono = 10. Das Tier schien

sich während des ganzen Versuches wohl zu fühlen. Während der Normoblastenkrise fiel oft eine starke Vermehrung der basophilen Leukozyten auf, es muß jedoch bemerkt werden, daß selbst schon vor Beginn der Normoblastenkrise mehrere basophile Leukozyten im Blutausstrich gesehen wurden.

Tier 49 — Tabelle 9

D.	Hb.	Er.	G. K.	Leuko	Normo rel.	Normo abs.	Stab	Segment	Ba	Lympho	Mo	Inj. u. Op. ccm
17. 11.	60	4,52	10 200	10 400	—	—	2	42	10	46	—	
18. 11.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Oper. R. M.
20. 11.	—	—	9 000	9 000	—	—	—	40	2	56	2	
22. 11.	—	—	15 400	15 400	—	—	—	—	—	—	—	
23. 11.	59	4,87	10 500	10 500	—	—	4	48	2	40	6	
24. 11.	—	—	6 200	6 200	—	—	—	—	—	—	—	
30. 11.	70	6,6	7 400	7 400	—	—	—	26	12	62	—	2 ccm No. 1
1. 12.	—	—	7 800	7 800	—	—	—	20	10	64	6	
2. 12.	—	—	9 000	8 800	2	180	1	60	9	30	—	2 ccm No. 1
3. 12.	—	—	16 900	13 600	25	3300	1	58	1	36	3	
4. 12.	65	5,96	8 600	5 100	64	3400	—	14	14	68	4	2 ccm No. 1
5. 12.	—	—	20 300	12 800	58	7500	—	16	16	74	4	
6. 12.	—	—	10 400	6 800	52	3500	4	12	12	64	6	
7. 12.	62	6,16	12 000	9 600	24	2300	2	16	16	72	2	Milzexstirp.
8. 12.	—	—	13 200	7 700	72	5400	2	49	49	31	8	
9. 12.	—	—	13 400	7 800	72	5600	—	50	50	30	17	
10. 12.	—	—	13 600	10 600	30	2900	5	39	39	49	5	
11. 12.	—	—	9 600	8 600	11	1000	1	55	55	37	1	
12. 12.	53	4,8	11 900	7 300	44	3600	—	33	33	57	6	
13. 12.	—	—	16 800	12 000	40	4800	—	14	14	72	8	
14. 12.	—	—	8 200	7 500	10	800	—	34	34	54	6	
15. 12.	—	—	13 200	1 300	1	150	1	32	32	65	1	
16. 12.	—	—	10 000	9 700	2	300	2	55	55	36	4	
17. 12.	60	4,9	10 000	10 000	—	—	2	27	27	67	2	
18. 12.	—	—	9 600	9 600	—	—	—	8	8	86	2	
19. 12.	63	5,56	6 200	6 200	—	—	—	32	32	48	10	
20. 12.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,3 ccm Andrenalin subkutan. (Exitus)

Das Tier 49 zeigte wieder wie die anderen Tiere die Wirksamkeit der unfiltrierten Schellacklösung, wenn auch nicht so hohe Normoblastenwerte erreicht wurden. Ferner fiel auf, daß nach einer Teilresektion der Milz innerhalb von 12 Tagen die Er-Werte um 2 Millionen anstiegen. Solange das Tier unter Schellackwirkung stand, fielen die Er-Werte wieder von 6,6 auf 4,5. Es hat ferner den Anschein, daß die Normoblasten im strömenden Blut nach Exstirpation der Milz wieder ansteigen. Derartig große Schwankungen

haben wir sonst nicht beobachtet. Aber die Zeitdauer, in der wir Normoblasten im strömenden Blut bei diesem Tier beobachten konnten, war keineswegs verlängert. Man darf wohl annehmen, daß nun nach Fortfall der Milz als blutsichtendes Organ andere Organe, vielleicht Organe des Retikuloendothelialen Systems, mobilisiert werden mußten zur Entfernung der Normoblasten. Mit dieser Notwendigkeit zu einer Umstellung ist vielleicht der unregelmäßige Ablauf der Normoblastenkrise zu erklären. Bei diesem Tier fielen ferner auf, daß oft im Blutausstrich vermehrt basophile Leukozyten auftraten, allerdings auch schon vor Beginn des Versuchs.

Befund der Milztupfpräparate vom 18. 11. und vom 7. 12.

Um im Vergleich zu den Milztupfpräparaten der Tiere 49, 37, 60 und dem Tier 206 (Subkutantier) einen Vergleich mit einem normalen Milztupfpräparat zu erhalten, wurde von dem resezierten Milzstückchen des Tieres 49 am 18. 11. ein Tupfpräparat hergestellt. Auf 1000 ausgezählte Zellen der roten Blutelemente wurden 8 Leukozyten festgestellt. Kernhaltige rote Blutkörperchen und deren Vorstufen wurden nicht gefunden. Sonst sah man wie immer Retikulumzellen (Pulpazellen), Lymphoblasten, Lymphozyten. Also von einer Erythropoese kann in der Milz, wie oft in der Literatur angegeben, bei einem gesunden ausgewachsenen Kaninchen keine Rede sein.

In dem Milzstufenpräparat vom 7. 12. wurden auf 1000 ausgezählte Zellen 983 als Er und 17 als Normoblasten differenziert. Makro- und Proerythroblasten waren nicht zu sehen. Ferner wurden wieder in reichlicher Menge Retikulumzellen, Lymphoblasten und Lymphozyten festgestellt.

Tier 170.

(Erster Versuch mit einem entmilzten Tier).

Um die Wirkung der Milzfortnahme auf das Blutbild und die Reaktionen des Blutes nach den Schellackinjektionen weiter zu verfolgen, wurde dem Tier 170 in Pernoktonnarkose in der schon angegebenen Technik die Milz reseziert. Das Tier hatte einen Anfangsblutstatus von Hb = 72%, Er = 6,56, Leuko = 9400, Segment = 10, Baso = 4, Lympho = 84, Mono = 2. Nach dem sterilen operativen Eingriff vom 19. 12. 38 hatte das Tier am 22. 12. folgende Werte für Hb = 60%, für Er = 4,98, Leuko = 9800. Bis

zum 30. 12. stiegen die Werte für Hb auf 64% und die für Er auf 5,3 wieder an. Bis zum 9. 1. 39 stiegen die Werte noch weiter an, für Hb = 65%, Er = 5,93 und für Leuko auf 6400. Als ihm an diesem Tage nur 0,4 cm^3 unfiltrierte Schellacklösung gespritzt wurde, eine Dosis, die sonst ohne weiteres vertragen wurde, kam es sofort unter starken Krämpfen zum Exitus.

Das Tier 170 zeigte, daß die Herausnahme der Milz einen Rückgang der Werte für Hb und Er zur Folge hat. Worauf dies zurückzuführen ist, ist nicht klar anzugeben. Es könnte sein, daß 1. der Fortfall des Blutspeichers sich auswirken könnte, 2. wäre daran zu denken, daß das Eisendepot, welches in der Milz vorhanden ist und für die Blutneubildung unerläßlich ist, zunächst auch ausfällt und allmählich erst durch die Nahrungsaufnahme in irgend einem anderen Organ aufgefüllt wird. (Es wurde hierbei an die Arbeiten von Hirschfeld und Fabisch, Lauda und Haan, Ascher und Nakayama gedacht). Diese Autoren fanden starke Erhöhung der Eisenausscheidung nach Splenektomie. Hirschfeld und Fabisch konnten nachweisen, daß nach Wegnahme der Milz eine Anämie folgt, im besonderen, wenn die Tiere eisenarm gefüttert werden, im Gegensatz zu schneller Regeneration bei eisenreicher Nahrung. 3. Wäre daran zu denken, daß die Anämie eine Folge des Blutverlustes bei der Operation sei. Hiervon kann keine Rede sein, da der operative Eingriff sich fast unblutig abspielte. Im Blutbild wurden während des Tiefstandes der Er und des Hb keine wesentlichen Veränderungen bemerkt.

Tier 170 ließ ferner erkennen, daß entmilzte Tiere sehr empfindlich gegen Schellacklösungen sind. 0,4 cm^3 Schellacklösung (unfiltrierte) brachten das Tier schon zum Exitus. Es wäre aber auch möglich, daß die nun schon 8 Wochen alte Schellacklösung sich verändert hätte und somit seine Schädlichkeit erklärt. Es erschien auf Grund dieses Versuches notwendig, zu Tierversuchen immer frisch zubereitete Schellacklösungen zu nehmen.

Die oben geschilderten Veränderungen im Blut des Tieres 170 sind in der Tabelle 10 und in dem Kurvenbild (Anlage 10) ersichtlich.

Tier 166.

(Zweiter Versuch mit einem entmilzten Tier).

Um das Ergebnis an Tier 170 zu prüfen, wurde Tier 166 ebenfalls nach Herausnahme der Milz nochmal mit der gleichen Schellacklösung wie bei Tier 170 Verwendung fand, gespritzt. Dieses Tier hatte einen Ausgangsblutstatus am 19. 12. 1938 von Hb = 69%, Er = 6,88, Leuko = 9000, Segment = 14, Baso = 12,

Lympho = 72 und Mono = 2. In der üblichen Weise wurde dem Tier in steriler Operation die Milz reseziert. Am 22. 12. hatte das Tier einen Blutstatus von Hb = 54, Er = 4,62, Leuko = 11 800. Bis zum 10. 1. 1939 stiegen die Werte wieder langsam an. Der Hb-Gehalt betrug 65%, 5,84 Millionen Er und 8200 Leuko wurden in der Zählkammer gezählt. Am 10. 1. wurde das Tier 166 mit der unfiltrierten Schellacklösung intravenös gespritzt. Nach 0,8 cm^3 kam es ebenfalls unter starken Krämpfen zum Exitus.

Tier 166 zeigte nach der Milzexstirpation die gleichen Veränderungen im Blut wie Tier 170, es vertrug ebenfalls die Verabfolgung der Schellacklösung nicht.

Vergleiche hierzu die Kurven (Anlage 10) und die Tabelle 11.

Tier 180.

(Dritter Versuch an einem entmilzten Tier).

Da die Versuche an den entmilzten Tieren 170 und 166 eine befriedigende Lösung noch nicht zuließ, sollte in einem dritten Tierversuch mit einer frisch zubereiteten Schellacklösung nochmal festgestellt werden, ob 1. das plötzliche Absterben der Tiere 170 und 166 in direktem Zusammenhang mit der damals verwendeten schon 8 Wochen alten Schellacklösung zusammenhing, oder ob 2. das Absterben der entmilzten Tiere ganz allgemein durch die intravenöse Injektion von Schellacklösungen bewirkt wird. Diese frisch zubereitete Schellacklösung für das Tier 180 wurde von dem Tier 33, das nicht entmilzt war, nach intravenöser Injektion von 4 cm^3 sehr gut vertragen.

Das Tier 180 hatte am 19. 12. 1938 einen Ausgangsblutstatus von Hb = 72%, Er = 7,4 Millionen, Leuko = 7400, Segment = 34, Baso = 2, Lympho = 62, Mono = 2. Es wurde ihm in der üblichen Weise in steriler Operation die Milz reseziert. Am 22. 12. 1938 wurde folgender Blutstatus festgestellt, der dem Verhalten der anderen entmilzten Tiere ähnelt: Hb = 59%, Er = 5,12 Millionen, Leuko = 9800. Bis zum 30. 12. 1938 fiel der Er-Wert noch bis 4,96, während der Hb-Gehalt wieder etwas anstieg auf 63%. Der Blutbefund des Tieres besserte sich noch weiter bis zum 12. 1. 1939, wo 65% Hb und 5,4 Millionen Er festgestellt wurden. Am 23. 1. 1939, an dem 60% Hb und 4,9 Millionen Er festgestellt wurden, wurden dem Tier 2 cm^3 der frischen Schellacklösung intravenös gespritzt. Kurz nach der Injektion kollabierte auch dieses Tier und kam unter starken Streckkrämpfen zum Exitus. Sofort gespritzte Kreislauf- und Herzmittel konnten den Exitus nicht verhindern.

Da die gleiche Schellacklösung, und zwar in der sehr beträchtlichen Menge von 4 cm^3 von dem Tier 33 sehr gut vertragen wurde, ist nun anzunehmen, daß die intravenös gespritzte Schellacklösung wegen des Fortfalls der Milz von den entmilzten Tieren nicht mehr vertragen wird. Die Verträglichkeit der Schellacklösung für Kaninchen hängt also direkt von dem Bestand einer intakten Milz ab. Es wäre nun auch zu vermuten, daß der Schellack zunächst in der Milz zurückgehalten wird, dann in die normale Funktion der Milz eingreift und von hier aus die Veränderungen im Blut auslöst. Es kann sein, daß er so die normalen Funktionen des Knochenmarks ändert, derart, wie es in den vorher beschriebenen Versuchen ersichtlich wurde. Oder der Schellack bewirkt eine Aufhebung der Knochenmarksperre für Normoblasten und gleichzeitig alle die anderen Veränderungen noch dazu. Wenn Schellacklösung in die Blutbahn des entmilzten Tieres gespritzt wird, dann ist wegen der giftigen Wirkung der Lösung, die man nun ja wohl annehmen muß, ein Fortbestand des Lebens nicht mehr möglich. Die Milz hebt diese giftige Wirkung des Schellacks auf.

Tier 170 — **Tabelle 10**

Dat.	Hb.	Er.	Leuko	Stab	Segment	Baso	Lympho	Mono	Injektion und Operation
19. 12.	72	6,56	9 400	–	10	4	84	2	Exstirpation
22. 12.	60	4,96	9 800	–	15	2	80	3	
30. 12.	64	5,3	7 300	–	22	6	68	4	
9. 1.	65	5,93	6 400	–	24	6	62	8	0,4 ccm Nr. 1 Exitus

Tier 166 — **Tabelle 11**

19. 12.	69	6,88	9 000	–	14	12	72	2	Exstirpation
22. 12.	54	4,62	11 800	–	26	4	66	4	
10. 12. 1.	65	5,84	8 200	–	32	4	58	6	0,8 ccm Nr. 2 Exitus

Tier 180 — **Tabelle 12**

19. 12.	72	7,4	7 400	–	34	2	62	2	Milzexstirpation
22. 12.	59	5,12	9 800	2	26	4	60	8	
30. 12.	63	4,96	8 100	–	32	2	60	6	
12. 1.	65	5,4	7 500	–	38	–	54	8	
23. 1.	60	4,9	9 200	1	18	4	72	5	2 ccm No. 1 Exitus

Das Tier 180 zeigte also, daß die Schellacklösungen auf entmilzte Versuchstiere stark toxisch wirkten. Es wurde somit klargestellt, daß die Milz für an sich stark giftige Substanzen ein Filter

darstellt, das auch eine entgiftende oder giftbindende Funktion hat. Es wäre nun auch verständlich, daß die Milz bei Infektionskrankheiten eine ähnliche Rolle in Bezug auf Bakterien und seine Toxine ausübt. Vielleicht wird der oft bei diesen Krankheiten festgestellte Milztumor hierdurch verursacht? (Malaria, Sepsis, Typhus und morbus Bang).

Nach diesen Erfahrungen an den 3 entmilzten Tieren wurde auf die weitere Durchführung von Schellackversuchen bei entmilzten Tieren verzichtet.

Vergleiche hierzu die Tabelle 12 und die Kurve in Anlage 10.

4. FESTSTELLUNG DER WIRKSAMKEIT DER SCHELLACKLÖSUNG BEI EINEM TYPHUS-ANAEMISCHEN TIER.

Tier 210.

Nach den Untersuchungen von Naegeli stellt man bei der Blutuntersuchung bei Typhus abdominalis des Menschen meist eine Typhusleukopenie und -thrombopenie fest. Weniger bekannt ist das Vorkommen einer Typhusanaemie. Experimentell wurden durch Injektionen von Typhustoxin von J. Wolf Typhus-Anaemien hervorgerufen und beschrieben, bei denen eine Knochenmarksperre und eine totale Knochenmarkhemmung für die Ausschwemmung aller 3 Arten von Blutzellen aus dem Knochenmark durch die Injektionen hervorgerufen worden war. Es war nun die Aufgabe gestellt worden, die Wirksamkeit der Schellacklösung auf diese Störung in der Knochenmarkfunktion zu prüfen. An einem typhus-anaemischen Tier wurde zu einem Zeitpunkt, wo das Tier schon schwer allgemein geschädigt war durch Anaemie, Kachexie und ausgedehnte Abszesse, eine intravenöse Injektion von 2 cm^3 einer unfiltrierten Schellacklösung vorgenommen. 24 Stunden nach der Injektion zeigte das Tier schon 8 Normoblasten auf 100 Leukozyten, ein Wert, der weit über den Normalwerten der Normoblasten für das strömende Blut liegt. Das weitere Verhalten in der Blutzusammensetzung dieses Tieres konnte leider nicht länger verfolgt werden, da es wegen des schlechten Allgemeinbefindens nicht länger lebte. Nach dem erfolgreichen Ausgang nach der Schellackinjektion ist die Vermutung auszusprechen, daß der Wirkstoff in der Schellacklösung imstande ist, eine so starke Knochenmarksperre, wie sie durch das Typhus-Toxin hervorgerufen worden war, aufzuheben.

Der Versuch an dem Tier 210 bildete somit eine wertvolle Ergänzung zu den anderen Schellackversuchen und zeigt auch an diesem kranken, typhus-anaemischen Tier die große Wirksamkeit der Schellacklösung.

BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.

Zusammenfassend können nach 21 Tierversuchen folgende Feststellungen gemacht werden:

1. Man kann Normoblastosen bei Kaninchen durch Einspritzung von filtrierter und nichtfiltrierter 5%iger borax-alkalischer Schellacklösung und nach 5%iger Äther-Alkohol-Schellacklösung in die Venen oder unter die Haut hervorrufen. Die Dauer und die Intensität der Normoblastenkrisen scheinen abhängig zu sein von der Menge der gespritzten Lösungen. Die unfiltrierte Schellacklösung ruft stärkere Wirkung hervor. Die Injektion in die Vene erzielt naturgemäß einen schnelleren Effekt. Es ist zu vermuten, daß die Normoblastosen,die durch Tusche-Injektion hervorgerufen wurden, durch den in der Tusche vorhandenen Schellack bewirkt worden waren. Die Kohlepartikel der Tusche sind nur der sichtbare Teil der Tusche, der in den Organen nachgewiesen werden konnte, die Blutveränderungen aber wurden durch die geringen Mengen des Schellacks verursacht, der in diesen Versuchen sich als außerordentlich wirksam erwies.

2. In einem vor der Injektion von Schellacklösung, also vor Beginn der Versuche, angefertigten Milztupfpräparat waren weder Normoblasten, Makroblasten noch Proerythroblasten festzustellen. Auch in einem kurz nach der Schellackinjektion angefertigten Tupfpräparat der Milz konnten wohl Normoblasten, sogar mehr als im strömenden Blut festgestellt werden, aber keine Vorstufen derselben. Daher ist anzunehmen, daß Normoblasten und auch Erythrozyten, wenn man an der bisher als sicher angenommenen Genese der Erythrozyten festhält, beim erwachsenen, gesunden Tier auch nach Schellackinjektionen nur im Knochenmark gebildet werden, jedenfalls keineswegs in der Milz.

3. Die normaler Weise bestehende Knochenmarksperre für die Ausschwemmung von Normoblasten wird durch die Schellackinjektion aufgehoben, aber nur für die Dauer der Schellackwirkung. Die Frage nach dem Mechanismus dieser Wirkung muß zunächst noch offen bleiben.

4. Durch die Versuche wurde festgestellt, daß die Normoblasten nach Beendigung der Krise, also zu einer Zeit, in der sie

im peripheren Blut nicht mehr nachzuweisen waren, in der Milz anzutreffen waren. Sie werden wahrscheinlich von der Milz aus dem Blut herausgezogen und dort abgebaut. Viele der in der Milz festgestellten Normoblasten schienen sich nämlich in verschiedenen Stadien des physiologischen Abbaues zu befinden.

5. Die Verweildauer der Normoblasten im strömenden Blut betrug mindestens 4 Tage. Über die absolute Lebensdauer der Normoblasten können aber hieraus keine Schlüsse gezogen werden.

6. Weiter konnte festgestellt werden, daß Schellack in kleinen Mengen von 1 bis 1,5 cm^3 die Zahl der Erythrozyten pro mm^3 zunächst zum Ansteigen bringt. Schellack zeigt hier denselben Wirkungsmechanismus wie Arsen in kleinen Mengen. Hier liegt ursächlich wohl eine provozierte kurze Ausschüttung von fertigen Normozyten zu Grunde.

7. Die meisten Tiere reagieren sofort nach der Injektion mit einer mehr oder weniger starken Leukozytose. Während der Höhe der Normoblastenkrise fielen die Leukozytenwerte meist weit unter den Ausgangswert ab, zum Teil unter dem Bilde einer Leukopenie.

8. Während der Höhe oder des Abklingens der Normoblastenkrise fielen oft die Werte der Erythrozyten und des Hämoglobins stark ab, während in den Knochenmarktupfpräparaten eine starke Reizung und Vermehrung der roten Zellelemente festgestellt worden war. Es ist daran zu denken, daß die Milz unter der Schellackwirkung nicht nur die nicht ins Blut gehörigen Normoblasten, sondern auch kernlose Erythrozyten, vielleicht auch vermehrt Leukozyten aus dem Blut heraus fängt. Natürlich ist auch daran zu denken, daß schon das vermehrte Auftreten der Normoblasten im Blut zu einer Funktionssteigerung der Milz Anlaß gibt im Sinne einer verstärkten Blutmauserung.

9. Durch die Tupfpräparate des Knochenmarks werden verschiedene Stadien der Normoblastenkrise im Knochenmark erfaßt. So gelangen wir zu folgendem Bild der Schellackwirkung auf das Knochenmark: Zu Beginn der Krise wird im Knochenmark eine Hyperplasie der myeloischen Reihe hervorgerufen. Man fand eine starke Vermehrung besonders der Myelozyten, aber auch der anderen Bestandteile der weißen Vorstufen. In der roten Reihe waren die Normoblasten zunächst bei Krisenbeginn nicht vermehrt, während die Makroblasten sich schon auf das Dreifache vermehrten. Auf der Höhe der Blutkrise sanken die Werte der Myelozyten und der reiferen Granulozyten weit unter den Anfangswert zurück, während alle Zellen der roten Reihe jetzt eine außerordentlich starke Hyperplasie aufwiesen. Nach Abklingen der Krise stiegen die Werte der Myelozyten wieder etwas an, während gleichzeitig im Blut die Leukozytenzahlen zur Norm zurückkehrten. Die Nor-

moblasten sind wieder weit unter den Ausgangswert gefallen, während die Zahl der Makroblasten noch dauernd von Anfang des Versuchs an bis zum Schluß der Krise (bis auf das Fünffache) weiter ansteigen. Diese Veränderungen in der Zusamensetzung des Knochenmarks entsprechen ganz den Veränderungen des Blutes und erklären hiermit auch diese. Der Ablauf läßt stark daran denken, daß die Hyperplasie der roten Zellreihe nicht primär, sondern erst sekundär durch das Abströmen der Normoblasten povoziert wurde, und durch den Fortfall der fertigen Normoblasten, die einen gesteigerten Bedarf an neuen blutbildenden Zellen verursachen, hervorgerufen wurde. Auch hier tritt nach der anfänglichen Hyperleukozytose im Blut die starke Vermehrung der Myelozyten stark in Erscheinung.

10. Die entmilzten Tiere konnten die intravenöse Verabfolgung der Schellacklösung nicht vertragen. Es ist daraus ersichtlich, daß zur Vermeidung einer toxischen Schellackwirkung bei Kaninchen eine intakte Milz Voraussetzung ist. Welche Rolle die Milz nach den Schellackinjektionen zu spielen hat, ist noch nicht zu übersehen. Auf alle Fälle hebt sie die Toxizität des Schellacks auf, vermutlich durch Bindung der toxischen Komponente.

11. Durch die Schellackinjektionen wird also vermutlich für eine gewisse Zeit eine Ausschwemmungsschranke für unreife Blutzellen durchbrochen, jedenfalls für die Makro- und Normoblasten. Die initiale Leukozytose und der bei kleinen Dosen beobachtete Anstieg der Erythrozyten und des Hämoglobins lassen daran denken, daß auch reife Elemente zunächst vermehrt ausgeworfen werden. Besonders interessant war in diesem Zusammenhang die Feststellung, daß auch bei einem typhus-anaemischen Tier, bei dem eine Knochenmarkhemmung besteht, durch Schellackinjektion (intravenös) eine Ausschwemmung von Normoblasten erzielt werden konnte. Die Knochenmarksperre durch Typhusgift wird also von dem Schellack durchbrochen.

SCHELLACK ALS THERAPEUTIKUM.

Die außerordentlich große Wirksamkeit der 5%igen boraxalkalischen Schellacklösung auf das Knochenmark und danach auf die Blutzusammensetzung läßt den Gedanken aufkommen, bei gestörter Zusammensetzung des Blutes durch Schellack eine Provokation gewisser Zellen zu erzielen, oder auch einen stärkeren Abbau oder eine Steigerung der Blutmauserungsfunktion der Milz zu erzielen. Die Möglichkeit Schellack als Therapeutikum aufzuneh-

men, ist 1. gegeben, wenn die Gesetzmäßigkeiten der Schellackwirkungen klar ersichtlich sind und durch entsprechende Dosierung bewirkt werden können, (wahrscheinlich sind kleine Dosen stärker wirksam), und 2. wenn der Nachweis gelingt, daß Schellack nicht gleichzeitig andere die Gesundheit etwa schädigende Auswirkungen auslöst. Schellack hat sich mit dem Charakter eines starken Stimulans auf das Knochenmark ausgezeichnet, wie Arsen in kleinen Mengen. Da vermutlich der Wirkstoff im Schellack wohl mit dem in der Tusche, beziehungsweise mit dem Schellack der Tusche identisch ist, so kann man wohl die praktische Anwendung der Tusche in dieser Hinsicht umgehen, da die Kohle der Tusche ein unnötiger Ballast ist. Eine Erleichterung für die praktische Anwendung der Schellack-Therapie würde sich ergeben, wenn es gelänge, den wirksamen Stoff in der Schellacklösung zu bestimmen und zu isolieren. Vorläufig kann von ihm gesagt werden, daß er durch gewöhnliche Filter filtrierbar ist und durch Kochen nicht zerstört und verändert ist. In dem Rückstand des Filtrats ist er nicht enthalten.

ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurden Versuche an Kaninchen durchgeführt, um den Einfluß von Schellackinjektionen auf Blut, Knochenmark, Milz und Leber zu untersuchen. Zur Verwendung kamen 5%ige boraxalkalische Schellacklösungen, die zum Teil filtriert und unfiltriert waren. Die Lösungen wurden intravenös und subkutan injiziert. Die Rückstände der Filtrate wurden ebenfalls geprüft.

Dabei zeigte sich, daß die Schellacklösungen starke Normoblastosen auslösten. Die Rückstände erwiesen sich als unwirksam. In typischen Fällen kam es zunächst zu einem Anstieg der Erythrozyten und des Hämoglobins, besonders nach kleinen Schellackdosen, während nach größeren Dosen und daher nach stärkeren Normoblastosen besonders auf der Höhe der Krisen Anaemien und Leukopenien auftraten.

Zur Klärung der Blutveränderungen wurden Knochenmarktupfpräparate hergestellt, die nachweisen sollten, daß die Blutveränderungen durch Veränderungen im Mark bedingt sind. Es zeigte sich, daß durch die Wirkung des Schellacks zu Beginn der Krise im Mark eine Steigerung der Myelopoese und auf der Höhe der Normoblastenkrise und nach dem Abklingen derselben eine starke Steigerung der Erythropoese unter Zurückdrängung der myeloischen Elemente verursacht worden war.

Zur Klärung der Funktion der Milz bei den Blutkrisen wurden Milztupfpräparate hergestellt, die zu verschiedenen Zeiten der Krisen angefertigt worden waren. Es wurde hieraus klar, daß die Milz als Blutmauserungsorgan für die Normoblasten angesehen werden muß. Ferner wurde nachgewiesen, daß die Milz die Toxizität der Schellacklösung aufzuheben imstande ist. Ferner konnte der Nachweis erbracht werden, daß Normoblasten nicht in der Milz entstehen. Eine Bedeutung der Leber bei intakter Milz konnte nicht festgestellt werden.

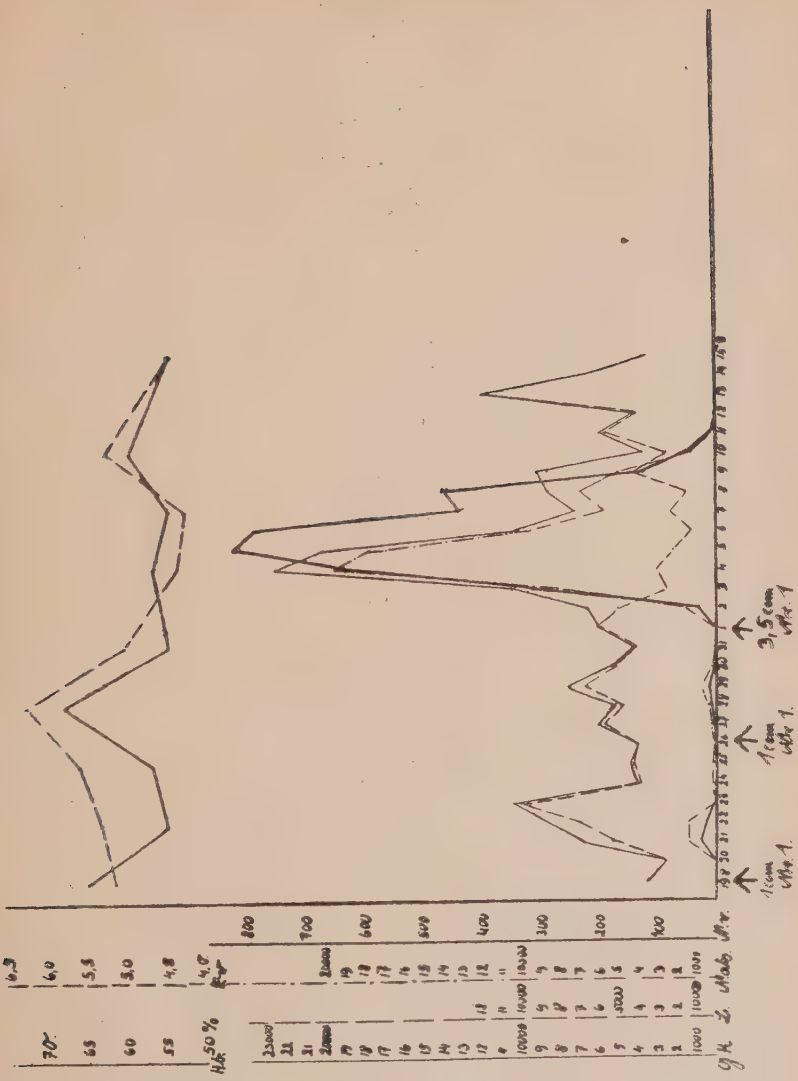
Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß bei einem typhusanaemischen Tier nach der Injektion von Schellacklösung die bestehende Knochenmarksperre und -hemmung für Normoblasten aufgehoben werden konnte.

Es wurde darauf hingewiesen, daß mit einer therapeutischen Verwendung des Schellacks zu rechnen sein könnte.

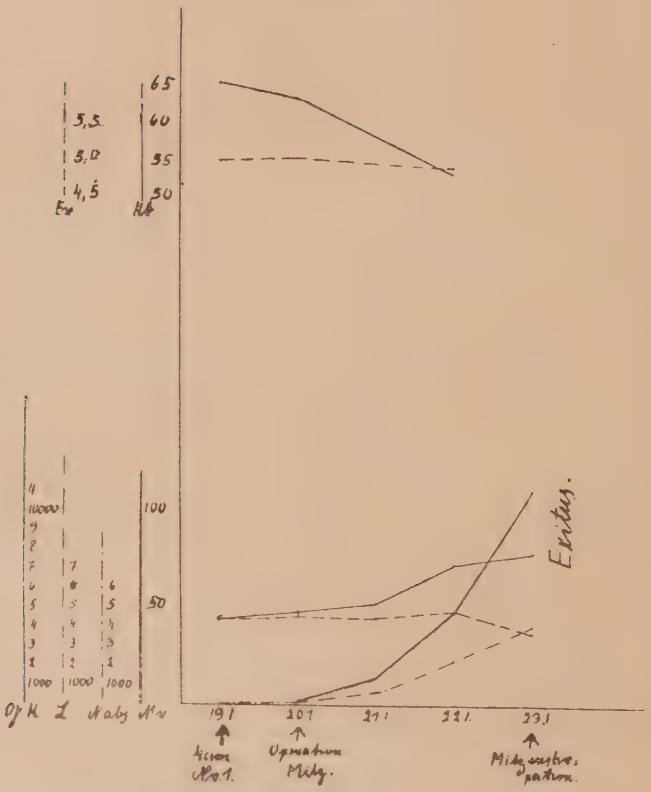
Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozent Dr. Wolf, Göttingen, für die Anregung zur Dissertation und die gewährte Hilfe und Herrn Professor Dr. Gruber und Herrn Dr. Schoen, sowie auch Herrn Dr. Schücking, Bad Pyrmont, für ihre Unterstützung der Arbeit meinen besten Dank zu sagen.

60
55
50% Hb
5.0
4.5
4.0 Er
25
20
15
10
5
2 cm Mg. 2
2,5 cm Mg. 2

Tier 25.



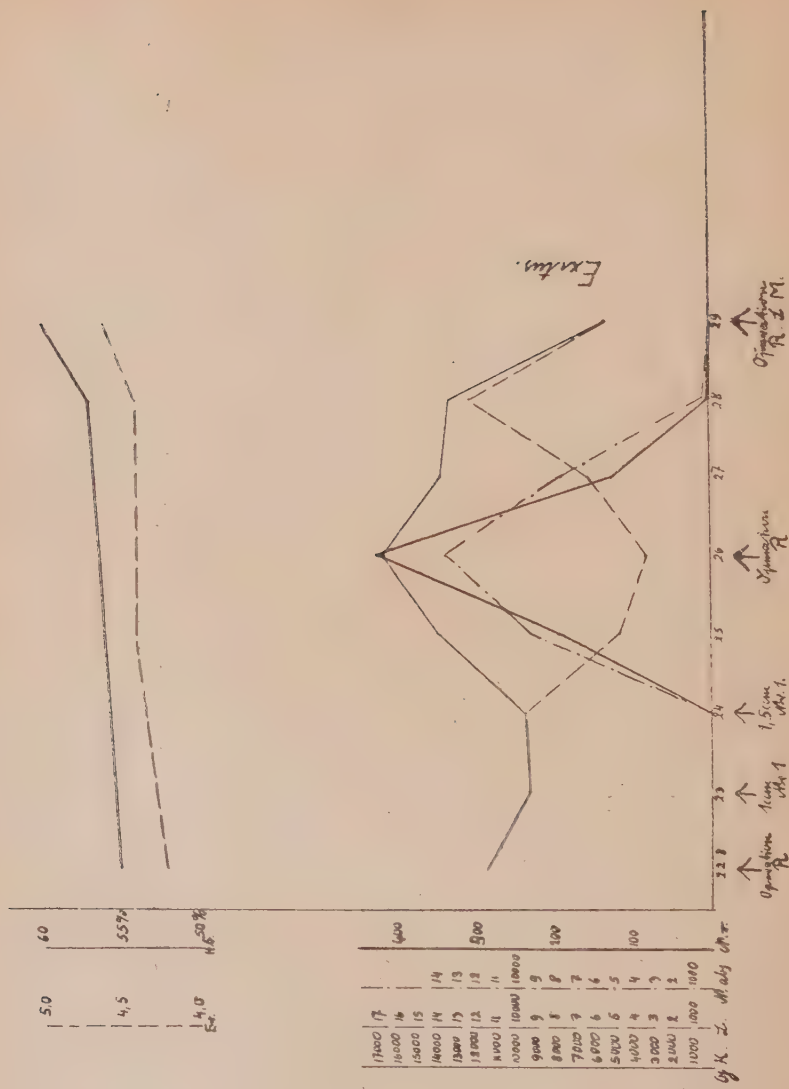
Tier 33.



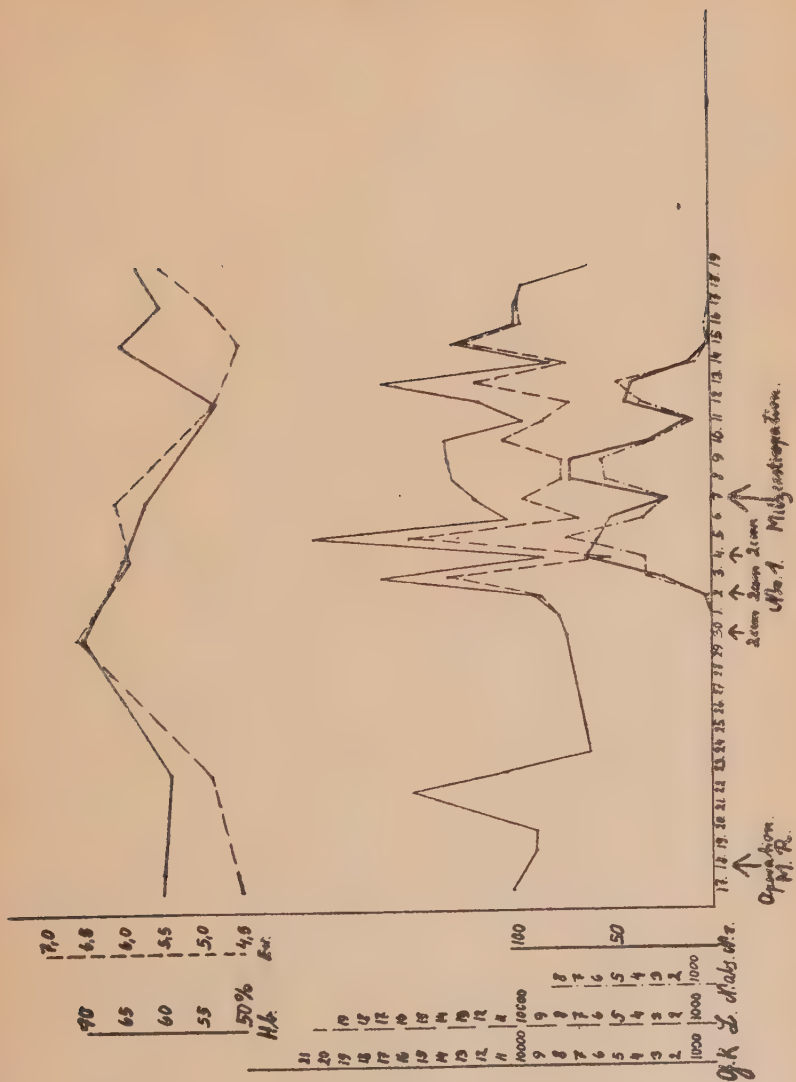
65
60
55
50
5,5
5,0
4,5
Er
Hb
100
50
Exitus.
19.1
20.1
21.1
22.1
23.1
Operation Milz.

Tier 35.

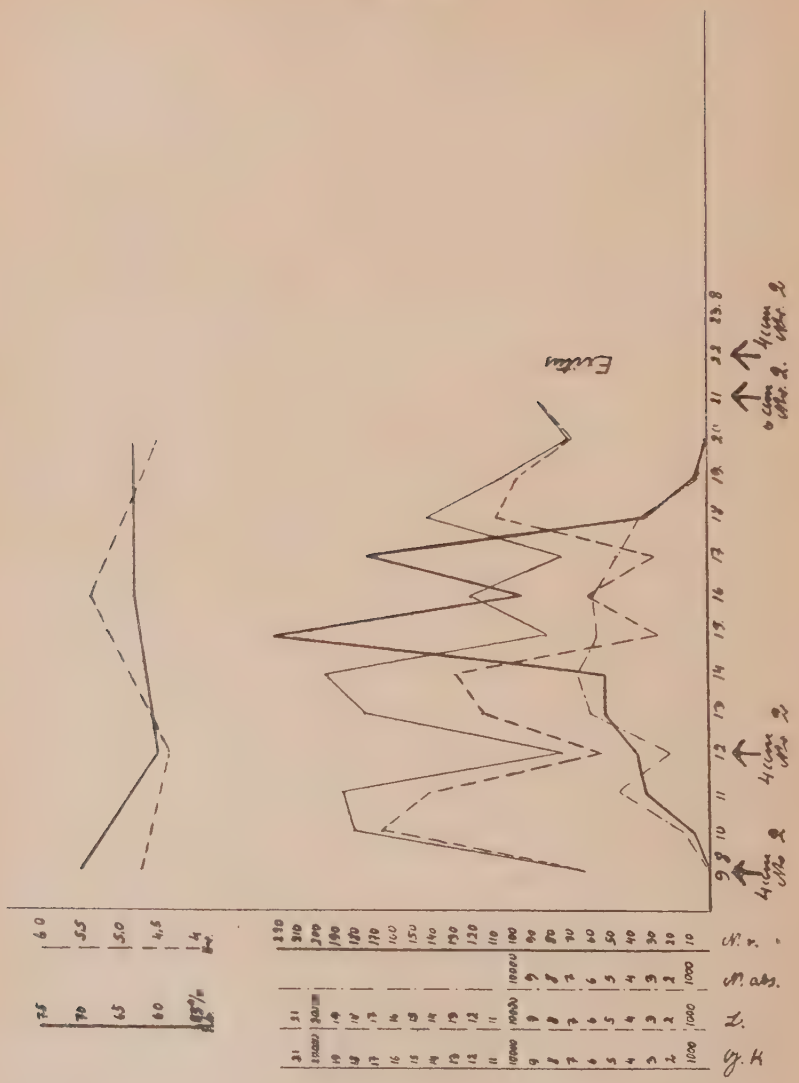
Tier 37.


Exitus.
Operation R. 1 M.
Operation R.
1,5 cm Ax. 1.
1 cm Ax 1
Operation R.
Ex.
H.S.
Cy K. L. M. abs M.

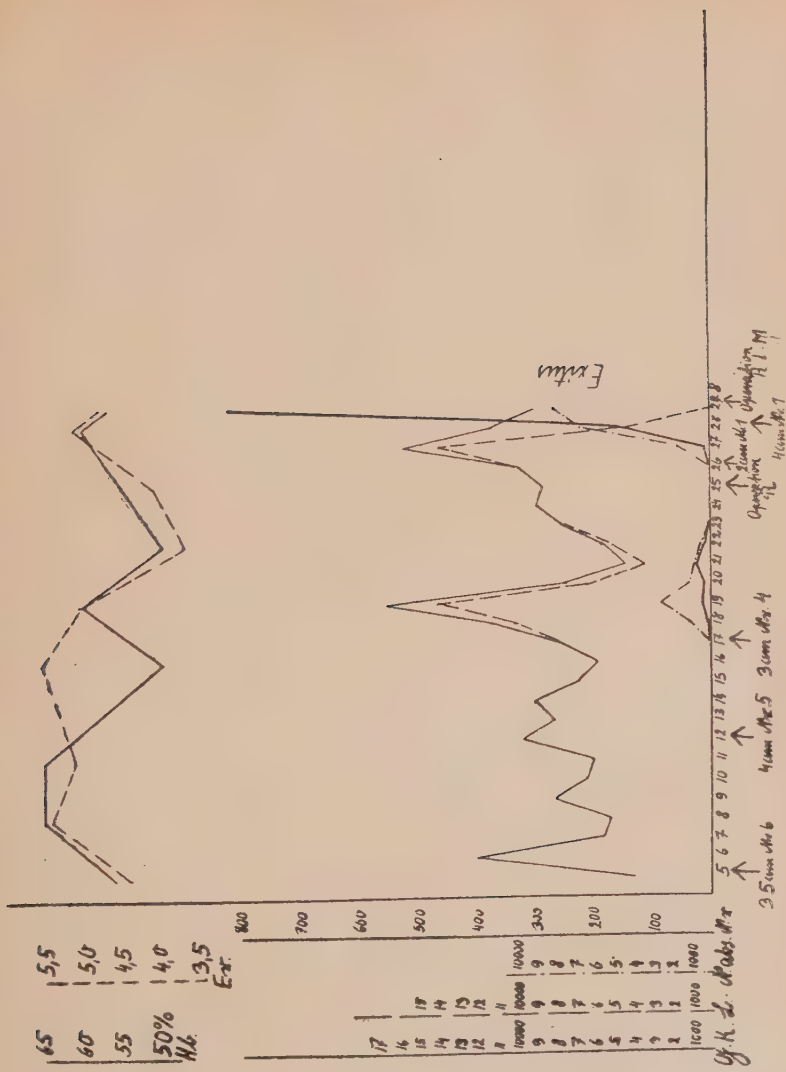
Tier 49.

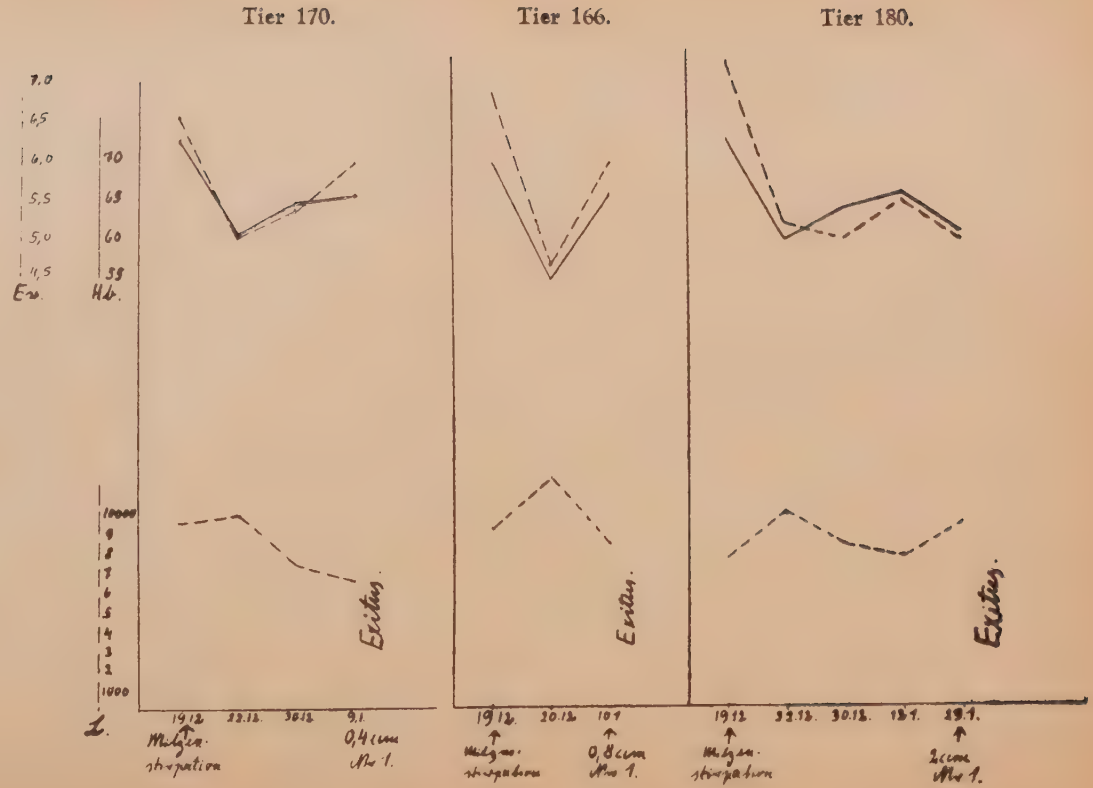


Tier 55.-

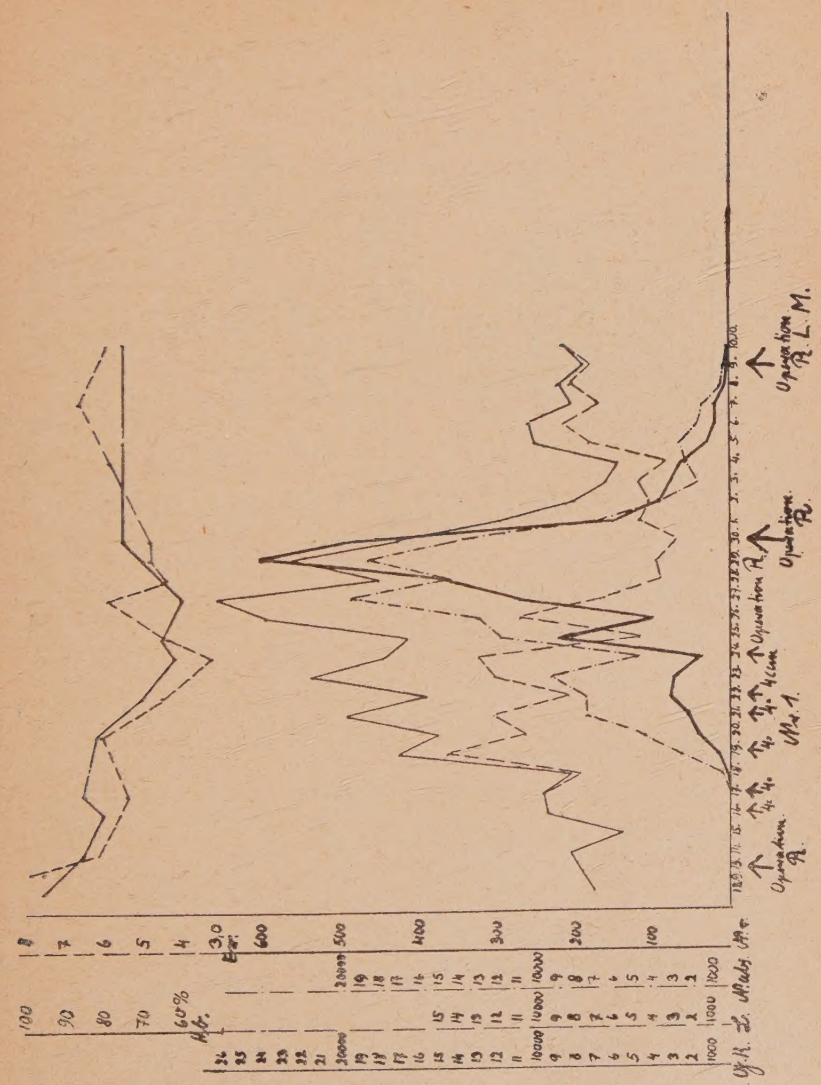


Tier 60.

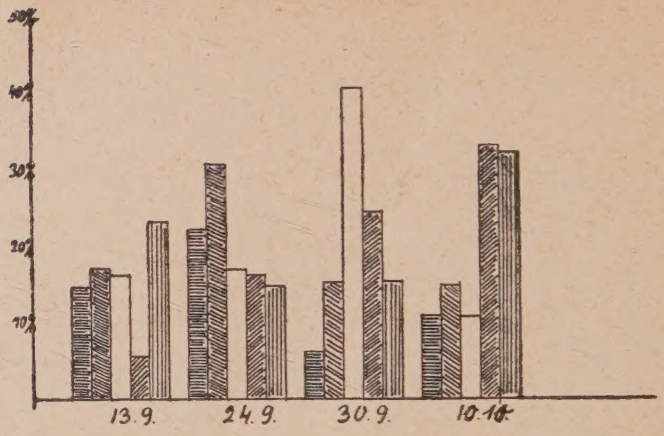

Exitus
65
60
55
50%
H.b.
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5
Ex.
800
700
600
500
400
300
200
100
Y. K. L. Mabs. Mx
3,5 cm Mx 6
4 cm Mx 5
3 cm Mx 4
2 cm Mx 1
Operation
4 cm Mx 1
Operation
H. l. M


Tier 170.
Tier 166.
Tier 180.
7,0
6,5
6,0
5,5
5,0
4,5
Ery.
70
68
60
55
Hb.
10000
9
8
7
6
5
4
3
2
1000
L.
Exitus.
Exitus.
Exitus.
19.12.
22.12.
30.12.
9.1.
20.12.
10.1.
Milzexstirpation
0,4 ccm Nr 1.
0,8 ccm Nr 1.
2 ccm Nr 1.

Tier 206 (Subcutantier).



Tier 206.



Myelozyten.

Promyelozyten + Metamyeloz + Stabk. L. + Segm. L.

Normoblasten.

Proerythroblasten + Makroblasten.

Retikulumzellen + Plasmaz. + Megakaryoz.

LITERATUR

(Alphabetisch).

Ascher u. Scheinfinkel: Biochemische Zeitschrift. **176.** 341 (1926).
Becker, M. L.: Dissertation, Göttingen (1939).
Bennett, Hunter and Vaughan: Quart. J. Med. **1—25.** 602 (1932).
van Buchem: Die Pathogenese der Erythroblastenanaemie mit Steatorrhoe. Zeitschrift f. Klin. Med. **135. Bd.** 1. Heft. (1938).
Lo Cascio: Arch. internat. Pharmakodynamie **39** 202. (1930).
Hirschfeld: Handbuch der allgem. Hämatologie **Bd. 1 u. 2** 1067 (1933).
Howell und Bewerley: 1. inf. Dis. **44** (1929).
van Hees: Nederl. tijdschr. Genensk. **80 I** 525 (1936).
Klineberger, Karl: II. Auflage von Klineberger 1927. (Die Blutmorphologie der Labortiere) **S. 42—50.**
Koyima: Biochem. Z. **197** 84 (1928).
Lauda u. Haan: Erg. inn. Med. **40** 750 (1931).
Muller: The journal of experimental medizin.
1. Normoblastosis produced by India Ink. The influence of Pregnancy on this phenomen.
2. Experimental Bone Marrow reactions. **43** 533 (1926).
Morell, L.: Kongr. Zentr. Bl. **Band 65** S. 622 (1932).
Nakayama: Biochem. Z. **151** 119 (1929).
Nägeli, O.: Blutlehre u. Blutdiagnostik. Berlin (1931).
Rösler: Klin. Wochenschrift 1923 I 401.
Roese: Z. Klin. Med. **102** 454. (1925).
Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena (1933).
Schulten, H.: Die Sternalpunktion. Leipzig (1937).
Tschumi: Biochem. Z. **251** 418 (1932).
Tschirsch, H.: Harze und Harzbehälter. Leipzig (1906) 1. Band II. Auflage S. 812 ff.
Vaughan: The Anaemies (1936), zitiert bei Rösler s. o.
Wolf Joachim: Dissertation Göttingen (1938).
Aschoff Goldmann und Landa: zitiert bei Rösler Kl.Wschr. 1923 I 401.

LEBENSLAUF

Am 22. 3. 1915 wurde ich, Hans Schätte, in Butzbach in Oberhessen als Sohn des Stadtbaumeisters Rudolf Schätte geboren.

Nach Ablauf der Grundschuljahre besuchte ich das Städtische Reform-Realgymnasium zu Bad Pyrmont, an dem ich am 9. 3. 1934 meine Reifeprüfung ablegte. Im Sommer 1934 genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht und studierte seit dem Wintersemester 1934/35 an der Landesuniversität Göttingen. Nach den ersten beiden Semestern legte ich am 17. 10. 1935 den ersten Abschnitt und nach weiteren drei Semestern am 19. 2. 1937 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung ab. Ich bin jetzt im 9. Semester und gedenke nach dem 10. Semester an der Georg-August-Universität Göttingen mein Staats- und Doktor-Examen abzulegen.